

Departement für Pferde
Abteilung Anästhesiologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst

Arbeit unter Leitung von Frau Dr. med. vet. Simone Katja Ringer

Kardiopulmonäre Nebenwirkungen von Romifidin versus Xylazin Dauertropfinfusion beim Pferd

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Annette Ritter

Tierärztin
von Zürich und Hasle bei Burgdorf (BE)

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. PhD Regula Bettschart-Wolfensberger, Referentin

Prof. Dr. med. vet. Thomas Lutz, Korreferent

Zürich, 2012

Meiner Familie

1. Zusammenfassung.....	1
2. Summary.....	2
3. Einleitung und Zielsetzung.....	3
4. Literaturübersicht.....	5
4.1 Allgemeinanästhesie vs. stehende Sedation.....	5
4.1.1 Hohe Mortalität Allgemeinanästhesie Pferd	5
4.1.2 Probleme stehende Sedation	7
4.2 Übersicht α2-Agonisten Pferd.....	9
4.2.1 α 2-Agonisten in der Pferdeklinik	9
4.2.2 Wirkungsmechanismen, Wirkungsdauer und Potenz	11
4.2.3 Einfluss der α 2-Agonisten auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus	12
4.2.4 Einfluss der α 2-Agonisten auf den arteriellen Blutdruck	13
4.2.5 Einfluss der α 2-Agonisten auf den Herzauswurf	14
4.2.6 Einfluss der α 2-Agonisten auf die Atmung und die arteriellen Blutgase	15
4.2.7 Verschiedene Einflüsse der α 2-Agonisten	16
4.2.8 Unterschiede bei den verschiedenen α 2-Agonisten	17
4.3 α2-Agonisten als DTI.....	20
4.3.1 Vorteile einer DTI	20
4.3.2 Medetomidin als DTI	21
4.3.3 Detomidin als DTI	22
4.3.4 Xylazin als DTI	23
4.3.5 Romifidin als DTI	24
5. Material und Methoden.....	26
5.1 Verwendete Pferde.....	26
5.2 Vorbereitung der Pferde.....	26
5.2.2 Klinische Voruntersuchung	26
5.2.3 Messung der Herzfrequenz	27
5.2.4 Messung des arteriellen Blutdruckes	27
5.2.5 Messung des Pulmonalarteriendruckes und des Pulmonalkapillarenverschlusssdrucks mittels Swan-Ganz Katheter	28
5.2.6 Gewinnung der arteriellen und venösen Blutgase	29
5.3 Versuchsdurchführung.....	29
5.3.1 Medikamentenapplikation	29
5.3.2 Messung Herz-, Kreislauf- und Atemparameter	30
5.3.2.1 Nullwertmessung	30
5.3.2.2 Messung Blutdruck	30
5.3.2.3 Messung des Herzauswurfes	31

5.3.2.4	Messung des Pulmonalkapillarenverschlussdruckes (PKVD)	31
5.3.2.5	Messung der arteriellen und gemischtvenösen Blutgaswerte	32
5.3.2.6	Ausgerechnete Variablen	32
5.4	Statistik.....	32
6.	Ergebnisse.....	33
6.1	Arterielle und gemischt-venöse Blutgase (Tab.1).....	33
6.1.1	Arterieller pH	33
6.1.2	Base excess gemischt-venös (BE)	34
6.1.3	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)	35
6.1.4	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO ₂)	36
6.2	Kardiovaskuläre Parameter (Tab. 2).....	39
6.2.1	Herzfrequenz	39
6.2.2	Herzauswurf	40
6.2.3	Schlagvolumen	41
6.2.4	Diastolischer arterieller Blutdruck (DABD)	42
6.2.5	Systolischer arterieller Blutdruck (SABD)	43
6.2.6	Mittlerer arterieller Blutdruck (MABD)	45
6.2.7	Systemisch vaskulärer Widerstand (SVW)	46
6.2.8	Pulmonalarteriendruck (PAD)	47
6.2.9	Zentralvenöser Druck (ZVD)	49
6.2.10	Pulmonalkapillarenverschlussdruck (PKVD)	50
7.	Diskussion.....	53
8.	Literaturverzeichnis.....	69
9.	Verdankungen.....	85
10.	Lebenslauf.....	

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die kardiopulmonären Nebenwirkungen einer Romifidin- und Xylazin-Dauertropfinfusion miteinander und auch einzeln im Vergleich zur jeweiligen Nullwertmessung, zu vergleichen.

Einer der beiden $\alpha 2$ -Agonisten wurde den Versuchspferden jeweils zufällig, mit 16 Tagen Abstand dazwischen, verabreicht. Vor der Medikamentenapplikation wurden jeweils zwei Nullwertmessungen durchgeführt. Dann wurde ihnen der Bolus, gefolgt von einer zweistündigen Dauertropfinfusion, verabreicht. Die kardiopulmonären Variablen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach der Medikamentenapplikation erfasst.

Mit beiden $\alpha 2$ -Agonisten kam es zu einem Abfall der Herzfrequenz und des Herzauswurfes. Der systemisch vaskuläre Widerstand, zentralvenöse Druck, mittlere arterielle Blutdruck, pH, Basen Excess und arterielle Kohlendioxidpartialdruck stiegen signifikant an. Auf den Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks folgte ein signifikanter Abfall. Zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks kam es nur mit Romifidin. Die kardiovaskulären Veränderungen waren jeweils direkt nach oder noch während der Bolusapplikation bei beiden $\alpha 2$ -Agonisten am schwerwiegendsten ausgefallen. Während der darauffolgenden Dauertropfinfusion stabilisierten sich dann die meisten Variablen.

Mit Romifidin hielten die kardiopulmonären Nebenwirkungen in der Regel länger an und einige waren auch schwerwiegender als mit Xylazin.

2. Summary

The aim of this project was to study and to compare the cardiopulmonary effects of romifidine and xylazine loading doses followed by constant rate infusions.

The horses were treated in a blinded, randomized, crossover design with romifidine or xylazine. Sixteen days were left between treatments. After instrumentation, two baseline measurements were taken. Following baseline measurements constant rate infusions were started for two hours. Cardiopulmonary variables were measured before, during and after stopping the constant rate infusions.

With both α_2 -Agonists heart rate and cardiac output decreased. There was a significant increase in the systemic vascular resistance, central venous pressure, mean arterial pressure, pH, base excess and in the partial pressure of the arterial carbon dioxide. A significant decrease followed the significant increase of the mean arterial blood pressure. Only with romifidine there was a significant increase in pulmonary arterial pressure. The cardiovascular effects were most severe after loading dose administration and tended to stabilize during constant rate infusion. Most of the values stabilized during constant rate infusion.

Effects on most of the cardiopulmonary parameters were prolonged and some also more severe with romifidine.

3. Einleitung und Zielsetzung

Alpha2-Agonisten wie Xylazin, Detomidin, Medetomidin und Romifidin werden in der Pferdeklinik bereits seit Jahren zur Sedation, aber auch zur Schmerzlinderung eingesetzt. Ebenso sind sie als Prämedikation vor Operationen sehr geeignet, da durch ihren Gebrauch massiv Anästhetika eingespart werden können, und es auch zu einer ruhigeren Einleitungs- und Aufwachphase kommt.

Auch chirurgische Eingriffe am stehenden Pferd können mit α 2-Agonisten in Kombination mit Opioiden und einer Lokalanästhesie durchgeführt werden. Operationen am stehenden Pferd auszuführen ist sehr erwünscht, da die Mortalitätsrate bei Pferden, welche einer Allgemeinanästhesie unterzogen werden, im Gegensatz zur Human- und Kleintiermedizin noch immer viel zu hoch ist. Besonders die kardiopulmonäre Dämpfung der Inhalationsanästhetika macht den Pferden zu schaffen. Aber auch während einer unruhigen Aufwachphase besteht unter anderem die Gefahr einer Fraktur, was schlimmstenfalls tödlich enden kann.

Die Nebenwirkungen, welche durch α 2-Agonisten verursacht werden, wie zum Beispiel das Absinken der Herzfrequenz, die Arrhythmien, der verminderte Herzauswurf, die anfängliche periphere Vasokonstriktion, welcher anschliessend eine länger anhaltende Vasodilatation folgt, sind noch immer sehr gefürchtet.

Während einer Dauertropfinfusion (DTI) fallen die unerwünschten Eigenschaften der α 2-Agonisten viel geringer aus als direkt nach der Injektion eines Bolus. Bettschart-Wolfensberger et al. (1999) konnten aufzeigen, dass mit einer zweistündigen konstanten Medetomidin Infusion bereits nach 30 Minuten stabile Plasmaspiegel und somit ein stabiler Sedationsgrad erreicht wird. Ab diesem Zeitpunkt kam es auch zu keinen signifikanten Änderungen der gemessenen kardiovaskulären Parameter mehr. Einzig der arterielle Blutdruck war ab 30 Minuten bis zum Ende der DTI signifikant erniedrigt. Fünf Minuten nach Medikamenten Injektion, also direkt nach der Applikation des Bolus, kam es zu einer signifikanten Bradykardie. Auch Arrhythmien waren während den ersten zwei bis sieben Minuten, also ebenfalls direkt nach der Bolus Gabe, vorhanden und verschwanden während der DTI. Der Herzauswurf blieb nur während den ersten 20 Minuten tief, und der initiale Blutdruckanstieg blieb aus. Deshalb könnte für länger andauernde Sedationen, für welche normalerweise wiederholt α 2-Agonisten Boli verabreicht werden müssen, eine DTI von Vorteil sein.

Bei Romifidin und Xylazin handelt es sich im Gegensatz zu Medetomidin um bei Pferden zugelassene α_2 -Agonisten. Des Weiteren bewirkt Romifidin gemäss verschiedenster Studien eine viel geringere Ataxie als andere α_2 -Agonisten. Xylazin ist der bei Pferden verwendete α_2 -Agonist, welcher die geringsten Nebenwirkungen auf Herz-Kreislauf verursacht. Bis anhin existieren noch keine klinischen Studien über diese beiden Medikamente, betreffend ihrer kardiopulmonären Nebenwirkungen während Dauertropfinfusionen.

Ziel dieser Studie war es nun, Dauertropfinfusionen der α_2 -Agonisten Romifidin und Xylazin betreffend ihrer kardiopulmonären Nebenwirkungen miteinander und auch jedes einzeln mit ihren Nullwertmessungen zu vergleichen. Dazu wurden bei neun Versuchspferden im Abstand von 16 Tagen die kardiopulmonären Werte während einer Xylazin- oder Romifidininfusion beurteilt.

4. Literaturübersicht

4.1 Allgemeinanästhesie vs. stehende Sedation

4.1.1 Hohe Mortalität Allgemeinanästhesie Pferd

Gemäss einer Studie basierend auf Daten aus 129 verschiedenen Kliniken beträgt die Mortalitätsrate bei Pferden, welche einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, 1.9%. Schliesst man die notfallmässig operierten Kolikpatienten und Kaiserschnitte aus dem Patientengut aus, sinkt die Rate auf 0.9% (Johnston et al. 2002). Im Vergleich zur Humanmedizin, mit einer Rate von 0.002% (Lagasse 2002) und bei Hunden mit ungefähr 0.17%, welche auf 0.05% sinkt, wenn nur die gesunden Tiere beurteilt werden (Brodbelt et al. 2008), ist das sehr hoch.

Pferde werden für längere Eingriffe meistens mit Inhalationsanästhetika anästhesiert. Inhalationsanästhetika produzieren dosisabhängig eine kardiovaskuläre Dämpfung (Steffey & Howland 1978). Bei Injektions- oder totalintravenösen Anästhesien beobachtet man dies nicht als typisches Problem (Bettschart-Wolfensberger et al. 2005; Mama et al. 2005). Da es aber bei längeren Anästhesien mit totalintravenösen Anästhetika zu einer Akkumulation von Metaboliten kommt, was sich negativ auf die Aufwachphase auswirkt, werden für lange Eingriffe immer noch Inhalationsanästhetika eingesetzt. Pferde sind gegenüber den negativ inotropen und vasodilatatorischen Effekten von Inhalationsanästhetika im Vergleich zu anderen Spezies besonders empfindlich (Grosenbaugh & Muir 1998). Die genauen Gründe dafür kennt man nicht. Während einer Operation ist es sehr wichtig, den arteriellen Blutdruck zu überwachen, damit es nicht zu postoperativen Myopathien kommt (Grandy et al. 1987; Richey et al. 1990). Denn es konnte gezeigt werden, dass ein mittlerer arterieller Blutdruck von 60 mmHg oder tiefer, das Risiko von postoperativen Myopathien beim Pferd erhöht (Grandy et al. 1987).

Auch das Risiko eines tödlichen Verlaufes ist bei der Inhalationsanästhesie höher, als wenn eine totalintravenöse Anästhesie (TIVA) angewendet wird (Johnston et al. 2002). Ein Grund dafür ist sicher, dass die Dauer der TIVA kürzer waren, als bei den Inhalationsanästhesien und wie schon erwähnt, besteht bei der TIVA eine geringere kardiovaskuläre Depression. Des Weiteren macht Halothan das Herz empfänglicher für durch Katecholamine ausgelöste ventrikuläre Arrhythmien, was als eine der Ursachen für plötzlichen Herzstillstand intraoperativ angesehen werden kann (Johnston et al. 2002). Auch wird durch Inhalationsanästhetika die adrenokortikale Aktivität erhöht, wohinge-

gen dies bei einer TIVA nicht der Fall ist (Taylor 1989; Taylor et al. 1992). Der Grund dieser vermehrten Ausschüttung liegt sehr wahrscheinlich in der starken kardiovaskulären Depression während Inhalationsanästhesien (Taylor 1998). Wahrscheinlich ist sie auch verantwortlich für den grössten Teil der tödlichen Zwischenfälle.

Besonders empfänglich sind Pferde auch auf die respiratorische Dämpfung der Inhalationsanästhetika (Steffey & Howland 1978; Grosenbaugh & Muir 1998). Zusammen mit dem Liegen und der Muskelrelaxation kann dies zu einem erhöhten arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2) führen. Wird zusätzlich Sauerstoff zugeführt, tolerieren die meisten Pferde eine moderate (45 – 65 mmHg) Hyperkapnie. Es konnte sogar gezeigt werden, dass sie von der Ausschüttung endogener Katecholamine, welche das Herz unterstützen und den mittleren arteriellen Blutdruck erhöhen, gar profitieren (Wagner et al. 1990). Steigen die paCO_2 Werte aber höher, kann es zu einer Azidose, Herzrhythmusstörungen, erhöhtem intrakranialen Druck und schlussendlich zu einem Circulus vitiosus kommen. Wobei der erhöhte paCO_2 zu einer noch stärkeren Atemdepression führt (Wagner 2009).

Zu den postoperativen Komplikationen in der Pferdeanästhesie gehören Frakturen, Myopathien, Neuropathien, Myelopathien, Obstruktionen der oberen Atemwege und das Lungenödem. Davon machen Frakturen mit 25.6%, Myopathien mit 7% und zentrale oder periphere Schädigungen des Nervensystems 5.5% der Todesfälle in der Pferdeanästhesie aus (Johnston et al. 2002). Frakturen gehören zu den gefährlichsten postoperativen Zwischenfällen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass einigen dieser Frakturen eine Myopathie zugrunde liegt (Johnston et al. 2002).

Sporadisch sind Berichte erschienen von jungen schnellwachsenden Pferden, welche nach einer Inhalationsanästhesie eine hamorrhägische Myelopathie oder Myelomalazie entwickelten (Yovich et al. 1986; Joubert et al. 2005). Über die genaue Ursache ist man sich nicht sicher, vermutet wird aber eine ungenügende arterielle Blutversorgung oder ein unzureichender venöser Abfluss zusammen mit einem reduzierten arteriellen Blutdruck. Dies kann in irgendeinem Bereich von der kaudalen Hals- bis zur Lendenwirbelsäule entstehen (Yovich et al. 1986).

Johnston et al. (2002) konnten zeigen, dass Faktoren wie Alter, Art des Eingriffes, Anästhesiedauer, die Prämedikation mit Romifidin alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten oder aber, wenn gar keine Prämedikation verwendet wurde, die Mortalitätsrate erhöhen. Hingegen stellte er fest, dass die Todesrate sinkt, wenn die

Pferde Azepromazin als Prämedikation erhielten oder eine totalintravenöse Anästhesie durchgeführt wurde.

4.1.2 Probleme stehende Sedation

Da das Mortalitätsrisiko bei Allgemeinanästhesien beim Pferd noch immer zu hoch ist, werden kleinere chirurgische Eingriffe oder diagnostische Untersuchungen, wenn immer möglich, beim stehenden, sedierten Pferd durchgeführt. Einige chirurgische Eingriffe wie Kastration der Stute, Entfernung von Ovarialtumoren, Eingriffe am Harntrakt und Laparoskopien sind einfacher am stehenden Pferd durchzuführen, und eine Sedation ist deshalb indiziert.

Nachteile der stehenden Sedation gegenüber einer Allgemeinanästhesie sind einerseits die chirurgischen Voraussetzungen, welche durch Bewegungen auf Grund von Ataxie oder ungenügender Analgesie erschwert sein können. Andererseits kann dies auch ein erhöhtes Risiko für das Personal darstellen. Vor allem wenn die Tiere nur mit $\alpha 2$ -Agonisten alleine sediert werden. Denn so können sie, trotz scheinbar tiefer Sedation, noch immer gefährlich mit sehr schnellen und gezielten Tritten auf Stimulationen reagieren und sich aber gleich anschliessend wieder unter tiefster Sedation befinden (England et al. 1996). Die Kombination mit Opioiden scheint dieses Problem zu mindern (Muir et al. 1979; Robertson & Muir 1983; Paton & Clarke 1986; Clarke & Paton 1988; Clarke et al. 1991; Schatzman et al. 2001; Kohler et al. 2004).

Ebenso kann durch die Kombination von Opioiden und $\alpha 2$ -Agonisten eine bessere Sedation und Analgesie erreicht werden, als wenn die Medikamente einzeln verabreicht werden. Die Analgesie wird durch die Opioid Gabe verstärkt, und die unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen von den $\alpha 2$ -Agonisten nehmen in ihrer Intensität ab. Die dadurch vorhandene Analgesie ist aber für eine Hautinzision noch nicht genügend, und darum muss für chirurgische Eingriffe immer noch zusätzlich eine Lokalanästhesie oder eine regionale Leitungsanästhesie an der Inzisionsstelle angebracht werden (Hubbell. 2007). Wichtig ist auch, dass Opioide immer erst verabreicht werden, wenn das Pferd genügend sediert ist, da es ansonsten zu adversen Effekten wie Erregung, unkontrollierbarer lokomotorischer Aktivierung und Hyperthermie kommen kann. Daran muss auch immer gedacht werden, wenn man $\alpha 2$ -Agonisten antagonisieren will (Muir 2009). Auch die Asepsis oder der Zugang ist je nach Eingriff schwieriger einzuhalten, als wenn das Pferd liegt (Ringer in Arbeit).

Es ist auch darauf zu achten, dass sich die Pferde vor der Sedation nicht zu stark aufregen, sich in einer ruhigen Umgebung befinden, keine Schmerzen haben oder durch physische Manipulationen gestört werden. Das Pferd sollte in einem ruhigen Umfeld bleiben, bis eine adäquate Sedationstiefe erreicht ist. Denn es konnte gezeigt werden, dass bei zu grossem Stress, Angst, Aufregung oder Schmerz die Pferde nicht mehr richtig sediert werden konnten (England et al. 1996). Die Ursache dafür liegt in den dadurch erhöhten endogenen Katecholamin Spiegeln, welche mit dem Wirkungsmechanismus der $\alpha 2$ -Agonisten interferieren. Nachdosieren oder das Applizieren höherer Dosen nützt in solchen Fällen nichts (England et al. 1996). Ebenso benötigen Pferde nach starken körperlichen Anstrengungen, also zum Beispiel nach einem harten Training oder Concours, bis zum doppelten der Standarddosis an $\alpha 2$ -Agonisten (Hubbell et al. 1999; Hubbell et al. 2009).

Das Ziel bei Eingriffen am stehenden Pferd ist, dass die Pferde ruhig stehen bleiben. Nur eine sehr milde Ataxie kann toleriert werden. Die Sedation muss verlässlich sein, und das Pferd darf nicht mehr auf Lärm, Berührungen, den Umgang mit ihm oder Bewegung reagieren. Damit dies erreicht werden kann, ist es wichtig, die Sedativa sehr genau zu dosieren. Denn nur so kann eine verlässliche Immobilisation, angemessene Sedationsdauer, konstante Analgesie, minimale Ataxie und möglichst milde kardiovaskuläre Depression erreicht werden (Solano et al. 2009).

Der Hauptnachteil der $\alpha 2$ -Agonisten besteht darin, dass sie zu einer kardiovaskulären Depression führen. Clarke (1988) und Wagner et al. (1991) konnten aber zeigen, dass diese negativen Effekte dosisabhängig sind.

Die endgültige Entscheidung, ob eine Operation nun im Stehen oder Liegen durchgeführt wird, sollte anhand des Eingriffes, dem Temperament des Pferdes, gemäss der Ausrüstung der Klinik, Erfahrung des Personals und natürlich auf Grund der Prämedikation und des präoperativen Zustandes des Patienten entschieden werden (Robertson 2004).

4.2 Übersicht α 2-Agonisten Pferd

4.2.1 α 2-Agonisten in der Pferdeklinik

Ursprünglich wurden α 2-Agonisten als Blutdruck senkende Medikamente beim Menschen entwickelt (Moss & Craigo 1994). Clarke & Hall (1969) zeigten als Erste den sedativen Effekt der α 2-Agonisten beim Pferd. Sie verwendeten Xylazin.

Alpha2-Agonisten können intravenös, intramuskulär, aber auch oral, respektiv sublingual bei sehr ängstlichen Pferden, verabreicht werden. Bei der oralen Verabreichung ist es viel schwieriger die Sedationstiefe vorauszusagen, und es kann bis zu 45 Minuten dauern, bis die Wirkung eintritt. Bei der intravenösen und intramuskulären Verabreichung ist die Sedationstiefe viel genauer voraussagbar, und die Sedation tritt auch viel schneller ein. Nach der intravenösen Applikation geht es bei den meisten Pferden etwa drei bis fünf Minuten bis eine Wirkung sichtbar ist (Muir 2009). Werden α 2-Agonisten intramuskulär verabreicht, tritt die Wirkung innerhalb von etwa 10-15 Minuten ein (Hubbell 2007).

Nach der Applikation kommt es zu einer Relaxation der Kopf-, Nacken- und Ohrmuskeln, welchen dann ein Absenken des Kopfes, Senken der Augenlider und Hängen lassen der unteren Lippe folgt. Dies manifestiert sich beim Einsatz aller α 2-Agonisten. Es sind zentral mediierte Effekte, welche je nach Sedationstiefe ausgeprägter oder weniger ausgeprägt zu sehen sind. Sie gelten als geeignete Parameter, um die Sedationstiefe und –dauer eines Pferdes zu beurteilen. Die Pferde werden auch bald ataktisch und männliche Tiere zeigen oft einen Penisprolaps. Die Wahrnehmung der Umgebung ist reduziert, aber eine Reaktion auf äussere Stimuli wie Lärm oder Berührung ist noch vorhanden (Muir 2009).

Heutzutage sind α 2-Agonisten die meistgebrauchten Sedativa in der Pferdeklinik. Mit einer guten Sedation können diagnostische und kleinere chirurgische Eingriffe am stehenden, sedierten Pferd durchgeführt werden. Alpha2-Agonisten eignen sich auch sehr zur Prämedikation vor einer Allgemeinanästhesie. Sie reduzieren den Stress bei der Einleitung und führen so zu einer verminderten Katecholaminausschüttung. Zusätzlich führt eine Prämedikation mit α 2-Agonisten zu einer massiven Einsparung von Anästhetika bei der Einleitung und auch beim Aufrechterhalten der Anästhesie (Muir 2009). Des Weiteren können α 2-Agonisten auch bei balanced Anästhesietechniken während Inha-

lationsanästhesien eingesetzt werden. Mit solchen Kombinationen erreicht man eine optimale Analgesie, und der Bedarf an Inhalationsanästhetika wird massiv reduziert, was zu einer Verbesserung der kardiopulmonären Funktionen führt (Kalchofner et al. 2006). Auch für totalintravenöse Anästhesien sind $\alpha 2$ -Agonisten sehr geeignet (Taylor et al. 1992).

Die Analgesie und Muskelrelaxation sind weitere positive Eigenschaften dieser Medikamentengruppe. Die gewünschte Muskelrelaxation, welche durch $\alpha 2$ -Agonisten ausgelöst wird, entsteht aufgrund einer Hemmung der $\alpha 2$ -Adrenorezeptoren auf den Interneuronen im Rückenmark (Cullen 1996). Auch zur Durchführung von regionalen Anästhesien sind $\alpha 2$ -Agonisten einsetzbar. Es existieren klinische Studien über den Gebrauch von Xylazin und Detomidin als Epiduralanästhetika (Hubbell 2007; Virgin et al. 2010). Martin-Bouyer et al. (2010) untersuchten die kardiovaskulären Effekte einer Epiduralanästhesie mit Romifidin an Hunden. Die Anästhesie wurde mit Propofol eingeleitet und mit Isofluran aufrechterhalten. Nach den Nullwertmessungen wurde einer Gruppe Romifidin in den Epiduralraum injiziert und der anderen Kochsalzlösung. Sie stellten fest, dass die epidurale Injektion von Romifidin zu signifikanten kardiovaskulären Effekten führt, genau wie bei einer systemischen Administration. Somit scheint die Überwachung der kardiovaskulären Parameter nach epiduraler Injektion eines $\alpha 2$ -Agonisten genauso wichtig zu sein wie bei der systemischen Applikation.

Ein grosser Vorteil der $\alpha 2$ -Agonisten gegenüber den gängigen Lokalanästhetika, wie zum Beispiel Lidocain, Mepivacain oder Bupivacain, liegt darin, dass eine massive Ataxie oder gar ein Umfallen der Pferde auf Grund der Blockade von Motoneuronen keine Gefahr darstellt. Auch ist es sehr günstig, dass bei Bedarf $\alpha 2$ -Agonisten antagonisierbar sind (Roman et al. 2009).

Seit der Markteinführung von Xylazin sind potentere und länger wirkende $\alpha 2$ -Agonisten, wie zum Beispiel Detomidin entwickelt worden (Lowe & Hilfiger 1986). Xylazin wird in der Klein- und Grosstiermedizin schon seit vier Jahrzehnten eingesetzt. Seit etwa drei Jahrzehnten findet Detomidin Verwendung in der Pferdeklinik. Romifidin ist bis anhin der Neueste in der Reihe der $\alpha 2$ -Agonisten, welche für Pferde zugelassen sind (Gasthuys et al. 1990a).

Momentan in der Schweiz für Pferde zugelassen sind Xylazin, Detomidin und Romifidin. Medetomidin ist nur für Kleintiere zugelassen, wird aber trotzdem auch beim Pferd klinisch als DTI während Allgemeinanästhesien oder für Eingriffe am stehenden Pferd

verwendet (Kalchofner et al. 2006; Ringer et al. 2007; Kalchofner et al. 2009; Solano et al. 2009).

Ein grosser Vorteil der α 2-Agonisten gegenüber anderen Sedativa besteht darin, dass sie antagonisierbar sind. In der Klein- wie auch Grosstiermedizin sind diverse Antagonisten, wie zum Beispiel Tolazolin, Yohimbin und Atipamezol, erhältlich (Lemke 2007). Offiziell zugelassen ist aber nur Atipamezol und dies ausschliesslich für Kleintiere.

4.2.2 Wirkungsmechanismen, Wirkungsdauer und Potenz

Alpha2-Agonisten binden an die adrenergen α 2 Rezeptoren. Die α 2 Rezeptoren werden in drei weitere Untergruppen eingeteilt: α 2A, α 2B und α 2C. Alpha2A Rezeptoren führen zur Sedation, supraspinaler Analgesie und zur zentral ausgelösten Bradykardie und Hypotension. Die α 2B Rezeptoren hingegen sind verantwortlich für den Initialen Blutdruckanstieg und die Reflexbradykardie. Die Hypothermie wird durch die α 2C Rezeptoren vermittelt und durch α 2A und α 2C Rezeptoren wird die spinale Analgesie moduliert. In Zukunft wird es sicher irgendwann α 2A selektive α 2 Agonisten mit geringeren kardiovaskulären Nebenwirkungen geben (Murrell & Hellebrekers 2005; Lemke 2007).

Alpha2-Rezeptoren findet man im zentralen Nervensystem sowie in der Peripherie hauptsächlich auf Neuronen. Ihre Erregung hemmt die weitere Freisetzung von Noradrenalin und senkt so den Sympathikotonus (Diener 2000).

Die sedativen und anxiolytischen Effekte der α 2-Agonisten beruhen auf der Aktivierung von supraspinalen Autorezeptoren oder von postsynaptischen Rezeptoren, welche im Locus coeruleus des Pons im unteren Hirnstamm lokalisiert sind. Die Analgesie wird durch die Aktivierung von Heterorezeptoren, welche sich im dorsalen Horn des Rückenmarks befinden ausgelöst. Ebenso spielen auch supraspinale im Pons lokalisierte α 2-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Modulation der Schmerzempfindung (Lemke 2007).

Bei der Schmerzmodulation spielen Opiat- und α 2-Adrenorezeptoren im Hirn (Savalo 1989) und Rückenmark teilweise zusammen (Ossipov et al. 1989; Osmote et al. 1991). In gewissen Regionen im Gehirn kommen sie an denselben Orten vor, teils befinden sie sich sogar auf den gleichen Neuronen. Egal ob ein Opioid- oder α 2-Adrenorezeptor

einen Liganden bindet, kommt es zur Aktivierung derselben Signalkaskade. Es sind Membran gebundene G-Proteine, welche zur Öffnung von Kaliumkanälen in der Zellmembran führen. Eine solche Aktivierung von Kaliumkanälen im postsynaptischen Neuron führt zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran, und die Zelle zeigt somit keine Reaktion mehr auf ein Weiterleiten der Schmerzempfindung (Sinclair 2003).

Die analgetische Wirkung der α_2 -Agonisten zeigt sich aber nicht über die gesamte Sedationszeit. Normalerweise hält die Analgesie nur etwa bis zur Hälfte des Sedationsprozesses an. Darum ist es wichtig, α_2 -Agonisten bei chirurgischen Eingriffen immer mit einer Lokalanästhesie und weiteren Analgetika zu kombinieren (Sinclair 2003).

Im Gegensatz zu den α_2 -Rezeptoren führt eine Aktivierung der α_1 -Rezeptoren zum gegenteiligen Effekt, nämlich zu einer starken Erregung, Aufregung und vermehrter Bewegungsaktivität. Werden zu hohe Dosen eines α_2 -Agonisten verabreicht, vor allem wenn es sich dabei um einen nicht so selektiven α_2 -Agonisten handelt, kann es zu genau diesen Erscheinungen kommen. Ebenso können auch versehentliche Injektionen von α_2 -Agonisten in die Karotis zum gleichen Erscheinungsbild führen. Zu diesen adversen Reaktionen kommt es am ehesten bei α_2 -Agonisten wie zum Beispiel Xylazin, welche auch eine gewisse Affinität zu α_1 -Rezeptoren besitzen. Aber auch bei selektiveren α_2 -Agonisten sind bei der Gabe toxischer Dosen solche Erscheinungen möglich. Das Verhältnis der Rezeptorselektivität für α_2 zu α_1 Agonisten beträgt für Xylazin 160:1, Detomidin 260:1, Romifidin 340:1 und Medetomidin 1620:1, Clonidin 220:1 (Lemke 2007; Muir 2009).

4.2.3 Einfluss der α_2 -Agonisten auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus

Die Applikation von α_2 -Agonisten führt schon in geringen Dosen zu einem Absinken der Herzfrequenz (Wintzer et al. 1985; Clarke 1988; Clarke et al. 1991; Bryant 1992). Bereits eine Minute nach intravenöser Injektion beginnt die Anzahl an Schlägen/min abzunehmen. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Häufig wird die Bradykardie auch von Atrioventrikulär- und Sinusblöcken begleitet (McCashin & Gabel 1975; Vainio 1985; Clarke & Taylor 1986; Clarke 1988; Voegtli 1988; Clarke et al. 1991). Diese sind in den ersten Minuten nach der Injektion am stärksten ausgeprägt, verschwinden dann aber mit dem Wiederanstieg der Herzfrequenz zunehmend (Clarke 1988).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit Atropin die Entstehung von sekundären Atrioventrikulärblöcken unter Xylazin Medikation verhindert (Kerr et al. 1972). Wurde den Pferden aber Detomidin verabreicht, konnten damit keine verlässlichen Resultate erzielt werden (Alitalo et al. 1986; Short et al. 1986a). Der Einsatz von Atropin als Prämedikation ist kontrovers (Hall & Clarke 1991). Denn es kann zu einem starken Anstieg des arteriellen Blutdruckes kommen, wenn die kompensatorischen Mechanismen des sino-atrialen Vagus Reflexes blockiert werden (Bergstrom 1988). Ebenso kann Atropin zu einer dosisabhängigen Tachykardie führen und auch Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt haben (Kerr et al. 1972; Ducharme & Fubini 1983).

Die zwei Hauptursachen für die durch α 2-Agonisten ausgelöste Bradykardie liegen im verminderten Sympathikustonus und im erhöhten peripheren Widerstand. Alpha2-Agonisten reduzieren die Norepinephrin Ausschüttung im ZNS, wodurch es zu einer Dämpfung des Sympathikustonus kommt, welche zur gewünschten Sedation führt, aber auch ein Absinken der Herzfrequenz herbeiführt. Die Wirkung der α 2-Agonisten an den peripheren α 2-Rezeptoren führt zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes (Pypendop & Verstegen 1998). Diese Hypertension löst dann eine physiologische Reflex Barorezeptor induzierte Bradykardie aus. Diese wird anschliessend durch die zentralen Sedationseffekte und den reduzierten Sympathikustonus aufrechterhalten (Muir & Piper 1977; Schmeling et al. 1991; Autron de Moraes & Muir 1995).

4.2.4 Einfluss der α 2-Agonisten auf den arteriellen Blutdruck

Die intravenöse Injektion von α 2-Agonisten führt innerhalb von zwei bis zehn Minuten zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg, bei dem arterielle Mittelwerte von bis zu 200 mmHg gemessen werden konnten (Voegtli 1988). In der Aktivierung von α 1- und α 2-Rezeptoren in der peripheren glatten Gefässmuskulatur vermutet man die Entstehung der Hypertension. Solche Rezeptoren sind in den Arterien sowie in den Venen vorzufinden, was auch die Erhöhung des zentralvenösen Druckes unter α 2-Agonisten erklärt (Tibrica et al. 1991; Muir 2009). Diesem folgt anschliessend eine mildere aber länger anhaltende Hypotensionsphase (Garner et al. 1971; Wintzer et al. 1985; Vainio 1985; Clarke 1988; Voegtli 1988; Clarke et al. 1991; Bryant 1992). Es konnte gezeigt werden, dass bei der intramuskulären Verabreichung von α 2-Agonisten durch die langsamere Anflutung des Medikaments diese initiale Hypertension ausbleibt (Clarke & Hall 1969; Kerr et al. 1972; McCashin & Gabel 1975). Vainio & Palmu (1989) stellten bei der intravenösen Verabreichung von Xylazin oder Medetomidin an Hunden einen 26%igen

Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes fest, wohingegen dieser bei der intramuskulären Verabreichung nur um 18% anstieg. Die Dauer der Hypertensionsphase ist dosisabhängig. Vainio (1985) zeigte auf, dass es unter sehr hohen Detomidindosen nur zu einer hypertensiven Phase kam. Diese Erhöhung des Blutdruckes entsteht auf Grund der Aktivierung von α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren in der peripheren glatten Gefäßmuskulatur (Tibirica et al. 1991). Diese führt zu einer Vasokonstriktion der Arterien aber auch der Venen. Die Konstriktion der Venen führt dann auch zu einer Erhöhung des zentralvenösen Druckes (Muir 2009). Eine Hypotension entsteht hingegen bereits bei sehr niedrigen Dosierungen. Die Dauer der Hypotension wurde bis anhin noch nicht exakt bestimmt, da die meisten Studien enden, wenn die Sedation abzuklingen beginnt. Die exakte Lokalisation und die spezifischen Rezeptoren, welche für die Hypotension verantwortlich sind, sind bis anhin noch nicht bekannt. Man vermutet, dass postsynaptische α_2 - und Imidazolin Rezeptoren im Hirnstamm daran beteiligt sind (Tibirica et al. 1991). Ebenso vermutet man, dass die Bradykardie zusammen mit dem reduzierten Herzauswurf und der zentralen Dämpfung im Sympathikustonus daran mit beteiligt ist (Muir 2009).

4.2.5 Einfluss der α_2 -Agonisten auf den Herzauswurf

Auch der Herzauswurf wird durch die Nutzung dieser Sedativa signifikant erniedrigt. In den Studien von Kerr et al. (1972) und Muir et al. (1979) sank der Herzauswurf nach intravenöser Xylazininjektion (1.1 mg/kg) bei Pferden um bis zu 40%. Auch nach einer intravenösen Romifidininjektion von 80 μ g/kg kam es zu einem Absinken des Herzauswurfs um bis zu 61.7% im Vergleich zur Nullwertmessung (Freeman et al. 2002). Die Wirkung tritt sehr schnell nach Applikation ein und wird gefolgt von einer langsamen Rückkehr zu Normalwerten (Wagner et al. 1991). Bei Freeman et al. (2002) konnte bereits nach der ersten Messung nach fünfzehn Minuten ein signifikanter Abfall festgestellt werden. Dieser dauerte bei Romifidin 80 und 120 μ g/kg 30 Minuten an. Auch bei Wagner et al. (1991) kam es mit Xylazin bereits nach fünf Minuten zu einem signifikanten Abfall des Herzauswurfes. Wurde Xylazin 1.1 mg/kg intravenös verabreicht waren die Werte nach 45 Minuten wieder im Normalbereich. Wurde Xylazin hingegen intramuskulär in einer Dosierung von 2.2 mg/kg injiziert, dauerte die Bradykardie 105 Minuten an.

Das massive Absinken des Herzauswurfes beim Pferd wird hauptsächlich der durch α_2 -Agonisten ausgelösten Bradykardie angerechnet (Wagner et al. 1991; Daunt et al.

1993; Freeman et al. 2002). Weitere Hypothesen für das Absinken im Herzauswurf sind, dass α_2 -Agonisten einen direkten depressiven Einfluss auf das Myokard besitzen, dass die Erhöhung der Nachlast zu einer Verminderung der Herzfunktion führt oder auch, dass das Myokard auf Grund der koronaren Vasokonstriktion seinen Sauerstoffbedarf nicht decken kann, und es so zu kardialen Dysfunktionen kommen kann (Murrell & Hellebrekers 2005).

4.2.6 Einfluss der α_2 -Agonisten auf die Atmung und die arteriellen Blutgase

Ebenso führen alle α_2 -Agonisten zu einer gewissen Depression der Atmung (England & Clarke 1996). Es ist auch möglich, dass es zu einer erschwerten Inspiration kommt, oder während dem Einatmen ein schnarchendes Geräusch hörbar ist. Dies resultiert beim Pferd sehr wahrscheinlich aus einem Gesichts- oder Nasalen- Ödem, welches durch das nach unten Halten des Kopfes verursacht wird. Auch die Muskelrelaxation im Larynx und Nüsternbereich trägt zur erschwerten Atmung bei (Bryant 1991; Lavoie et al. 1992; Freeman & England 1999).

Die verminderte Atemtätigkeit führt auch zu einem geringen Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (paO_2) und einem gewissen Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes ($paCO_2$). Die Stärke dieser Veränderungen zeigte sich bis anhin aber sehr unterschiedlich in den verschiedenen Studien. Dies hat wahrscheinlich damit zu tun, dass jeweils verschiedene Dosen und Messmethoden verwendet wurden. Gemäss Garner et al. (1971), Kerr et al. (1972), Muir et al. (1979) und Yamashita et al. (2000) waren die arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentrationen nach Xylazin Gabe nicht statistisch signifikant verändert. Einzig bei Wagner et al. (1991) kam es fünf Minuten nach Applikation zu einem signifikanten Anstieg des paO_2 .

Beim Romifidin konnten Poulsen Nautrup (1988), Voegtli (1988) und Clarke et al. (1991) einen geringen, aber signifikanten Abfall im paO_2 und ein Anstieg vom $paCO_2$ feststellen. Zu keinen Veränderungen dieser beiden Parameter unter Romifidin kam es bei Freeman et al. (2002). Auch der pH blieb in dieser Studie im Referenzbereich. Sie konnten aber einen signifikanten Anstieg der Bikarbonat Konzentration und im Basen excess feststellen. Klinisch war dies aber nicht relevant, da der pH im physiologischen Bereich blieb. Eigentlich würde man bei verminderter peripherer Perfusion eher eine metabolische Azidose erwarten und durch die Reduktion der Atemfrequenz auch eine respiratorische Azidose. Es kann sein, dass die metabolische Alkalose aufgrund von

Veränderungen der Nierenfunktion, durch die Suppression von Vasopressin, durch die $\alpha 2$ -Agonisten oder Veränderungen in den Elektrolyten entsteht (Freeman et al. 2002). Um dies zu bestätigen, müssten aber noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

4.2.7 Verschiedene Einflüsse der $\alpha 2$ -Agonisten

Nach der Gabe von Xylazin (Thurmon et al. 1982), Detomidin (Gasthuys et al. 1987; Clarke 1988) und Romifidin (Voegtli 1988; Gasthuys et al. 1996) konnte man eine dosisabhängige Hyperglykämie feststellen. Diese Erhöhung im Glukosespiegel ist vor allem bei adulten Pferden ausgeprägt, wohingegen es bei Fohlen weniger zu diesem Phänomen kommt. Die Hyperglykämie kann über drei Stunden bestehen bleiben und wird durch $\alpha 2$ -Adrenorezeptoren, welche sich auf den β -Zellen des Pankreas befinden und die Insulinsekretion hemmen, ausgelöst (Muir 2009). Des Weiteren kam es in gewissen, aber nicht in allen Studien auch zu einer erhöhten Glucosekonzentration im Urin (Short et al. 1986b; Gasthuys et al. 1996). Alle $\alpha 2$ -Agonisten verursachen auch eine diuretische Wirkung (England et al. 1992). Zuerst dachte man, dass der vermehrte Harnabsatz osmotisch durch die Hyperglykämie bedingt ist. Wahrscheinlich trägt aber auch eine Hemmung der antidiuretischen Hormonfreisetzung dazu bei (Reid et al. 1979). In Studien mit Hunden und Ratten konnte gezeigt werden, dass die zentrale Stimulation von $\alpha 2$ -Rezeptoren im Hypothalamus die Sekretion und/ oder Produktion von ADH aus der Hypophyse hemmt (Reid et al. 1979; Roman et al. 1979). Andere Autoren postulieren aber, dass die ADH Verminderung aufgrund von Veränderungen im Kreislauf, welche durch die $\alpha 2$ -Agonisten entstehen, induziert wird (Short et al. 1986b).

Meistens kommt es nach $\alpha 2$ -Agonisten Gabe auch zu einem Absinken der Körpertemperatur (England & Clarke 1996). Diese entsteht aufgrund der ZNS-Depression und der verminderten Muskelaktivität (MacDonald et al. 1988; Virtanen 1989).

Nach Xylazin, Detomidin und Romifidin Injektionen war ein erhöhter Druck im Uterus messbar (Schatzmann et al. 1994). Bis anhin konnte aber beim Pferd kein erhöhtes Abortrisiko durch $\alpha 2$ -Agonisten Gabe während Trächtigkeiten festgestellt werden (Kati-la & Oijala 1988; Luukkanen et al. 1997).

Weitere Effekte wie vermehrtes Schwitzen, Muskelzittern, vermehrtes Speicheln, Schnarchen oder Schnauben, verminderte Darmmotilität und Penisvorfall wurden glei-

chermassen nach Xylazin, Detomidin und Romifidin Anwendung festgestellt. α 2-Agonisten reduzieren die Darmmotorik, indem sie die Acetylcholin Sekretion des Plexus Myentericus herabsetzen (Neto et al. 2004).

4.2.8 Unterschiede bei den verschiedenen α 2-Agonisten

Bei den verschiedenen erhältlichen α 2-Agonisten gibt es Unterschiede in der Sedationstiefe, Analgesie und in der Wirkdauer. England et al. (1992) stellten fest, dass 80 μ g/kg Romifidin, 1 mg/kg Xylazin und 20 μ g/kg Detomidin zu einer equipotenten Sedation führen. Nannarone et al. (2007) verglichen die drei α 2-Agonisten Xylazin, Detomidin und Romifidin und benutzten dazu jeweils die Hälfte der oben erwähnten equipotenten Dosen. Es wurden Herz-, Atemfrequenz, Blutdruck, Temperatur, sowie der Ataxiegrad und die Tiefe der Sedation beurteilt. Die stärksten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten fanden sie in der Gruppe die Detomidin erhielt, dann Romifidin und zum Schluss beim Xylazin. Der Blutdruck erreichte bei allen drei Gruppen nach fünf Minuten die höchsten Werte. Auch Unterschiede in der Dauer und in der Intensität dieser drei Sedativa waren feststellbar. Beim Xylazin betrug die Sedationsdauer nur etwa 30 - 40 Minuten, wohingegen bei Romifidin und Detomidin die Pferde immer mindestens 40 Minuten sediert waren. Die Ataxie empfanden sie beim Detomidin stärker als bei Romifidin, doch bei Romifidin hielt die Ataxie länger an. Sie kamen zum Schluss, dass Xylazin in equipotenter Dosierung nicht so potent ist wie Romifidin oder Detomidin, welche etwa vergleichbar zueinander waren. Auch in der Studie von Freeman & England (2000) hielt die Wirkdauer von Romifidin gegenüber Detomidin länger an. Ebenfalls verglich England et al. (1992) Romifidin, Detomidin und Xylazin. Auch sie konnten zeigen, dass bei Xylazin, Detomidin und Romifidin in equivalenten Dosen die Sedation mit Romifidin am längsten dauerte. Die Ataxie empfanden sie unter Xylazin am stärksten, und bei Detomidin und Romifidin war sie in etwa vergleichbar. Auch Wagner et al. (1991) konnten aufzeigen, dass die Sedationsdauer und die Ataxie unter Detomidin länger anhält als unter Xylazin.

Hamm et al. (1995) wollten herausfinden, ob auch Romifidin genau, wie die anderen α 2-Agonisten, analgetische Eigenschaften besitzt. Dazu verglichen sie die sedativen und analgetischen Eigenschaften von Detomidin und Romifidin. Gemäss ihren Resultaten löst Detomidin eine stärkere und länger andauernde Bradykardie aus, ebenso war die Ataxie unter Detomidin stärker ausgeprägt. Wider Erwarten konnten sie nach der Romifidin Applikation keine Analgesie feststellen. Im Gegensatz dazu kamen Christo-

vão et al. (2006) zu gegenteiligen Resultaten. Einerseits zeigten sie in ihrer Studie über Romifidin und Xylazin, dass der sedative Effekt von Romifidin länger anhält als jener von Xylazin. Trotz der länger andauernden Sedation, kam es aber unter Romifidin weniger zu Ataxien als unter Xylazin. Andererseits konnten sie bei beiden Sedativa einen signifikanten antinozizeptiven Effekt feststellen, welcher unter Romifidin länger anhielt (Christovão et al. 2006). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass auch Romifidin analgetische Eigenschaften besitzt (Moens et al. 2003; Spadavecchia et al. 2005; Rohrbach et al. 2009).

Moens et al. (2003) untersuchten die analgetischen Eigenschaften von Xylazin, Detomidin und Romifidin und verwendeten dazu zwei verschiedene Tests. Der eine beruht auf einer elektrischen Stimulation, der andere auf einem mechanischen Stimulus. Die maximale Analgesie zeigte sich bei allen drei α 2-Agonisten 15 Minuten nach Medikamentenapplikation und kehrte danach nach etwa einer Stunde zu Werten wie bei der Nullwertmessung zurück. Der analgetische Effekt hielt mit Xylazin am wenigsten lange an. Sie stellten auch fest, dass es zu unterschiedlichen Resultaten kommt, je nachdem, ob der mechanische oder der elektrische Test angewendet wurde. Die Analgesie von Romifidin und Detomidin schien mit der elektronischen Messung stärker als mit der mechanischen. Mit Xylazin kam es zu keinen Unterschieden bei den beiden Testarten. Es wird spekuliert, dass die Ursache der unterschiedlichen Resultate der beiden Tests in den verschiedenen Arten der Weiterleitung des Schmerzes resultieren könnte. Also eine unterschiedliche Verteilung der α 2-Rezeptor Subtypen in den neuronalen Schaltkreisen, welche für die Antwort auf den schmerzhaften Stimulus verantwortlich sind. Da diese drei Medikamente unterschiedliche Selektivität für die α 1- und α 2-Rezeptoren besitzen, könnte dies durchaus zutreffen.

Spadavecchia et al. (2005) und Rohrbach et al. (2009) benutzten beide ebenfalls einen Test, welcher auf elektrischer Stimulation beruht. Diese elektrischen Stimulationen wurden direkt am Nervus Digitalis appliziert. Beide konnten mit dieser Methode zeigen, dass auch Romifidin, genau wie die anderen α 2-Agonisten, einen analgetischen Effekt besitzt. Rohrbach et al. (2009) verglich die analgetischen Eigenschaften von Romifidin noch mit Xylazin und Detomidin und kamen gar zum Schluss, dass der analgetische Effekt bei allen Dreien in etwa gleich war, aber die Analgesie mit Romifidin am längsten anhielt.

Die kardiorespiratorischen Effekte von verschiedenen Dosen von Medetomidin, Detomidin und Xylazin wurden in einer Studie von Yamashita et al. (2000) verglichen. Auch

sie konnten feststellen, dass die kardiopulmonären Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Medetomidin besitzt die stärkeren sedativen Eigenschaften bei kleineren Dosen als Detomidin und Xylazin (Yamashita et al. 2000). Der Grund liegt darin, dass Medetomidin eine viel höhere Spezifität gegenüber den α_2 -Rezeptoren besitzt, als die beiden anderen α_2 -Agonisten. Werden aber Dosen verabreicht, welche eine equipotente Sedationstiefe auslösen, besitzt Detomidin die ausgeprägteste Wirkung auf Herzkreislauf, welche auch länger anhält als bei Medetomidin und Xylazin. Yamashita et al. (2000) empfehlen aufgrund ihrer Studienresultate, den Pferden keine grösseren Detomidin-Dosen zu verabreichen, da es dabei zu einer persistierenden Hypertension und zu einem verlängerten Abfall des Herzauswurfes kommen kann.

7.5 $\mu\text{g/kg}$ Medetomidin, 40 $\mu\text{g/kg}$ Detomidin und 1 mg/kg Xylazin führt gemäss Yamashita et al. (2000) zu einer equipotenten Sedation. Detomidin verursachte die am längsten andauernde und ausgeprägteste kardiovaskuläre Depression, bei Xylazin war diese am kürzesten, und bei Medetomidin lag diese in der Mitte. Auch die Sedationsdauer scheint bei den α_2 -Agonisten, welche die stärkste kardiovaskuläre Depression auslösen, am längsten anzuhalten. Auf das gleiche Resultat kamen Bueno et al. (1999) bei ihrem Vergleich von Medetomidin und Xylazin.

Die initiale Hypertension war in der Studie von Yamashita et al. (2000) mit Xylazin milder ausgefallen als mit Medetomidin und Detomidin. Dies erklärt sich daraus, dass Xylazin der am wenigsten spezifische α_2 -Agonist ist. Verantwortlich für die Vasokonstriktion sind die α_1 - und die α_2 -Rezeptoren. Xylazin besitzt eine agonistische Wirkung auf die α_2 -Rezeptoren aber eine antagonistische Wirkung auf α_1 -Rezeptoren, welche Vasokonstriktion auslösen. Clonidin, auch ein nicht so selektiver α_2 -Agonist, besitzt eine noch stärkere antagonistische Wirkung auf die entsprechenden α_1 -Rezeptoren. Daraus lässt sich schliessen, dass weniger selektive α_2 -Agonisten, wie Clonidin oder Xylazin, stärkere α_1 antagonistische Effekte besitzen und somit zu einer mildereren Vasokonstriktion führen. Eine andere Erklärung besteht darin, dass von den α_2 -Rezeptoren vier Subtypen existieren, und vor allem die α_{2B} eine Vasokonstriktion auslösen. Medetomidin und Detomidin haben eine etwa 100 mal höhere Affinität für alle α_2 -Rezeptor Subtypen als Xylazin. Somit kann auch dies ein Grund sein, da Xylazin eine viel geringere Wirkung auf α_{2B} -Rezeptoren besitzt (Yamashita et al. 2000; Lemke 2007; Muir 2009).

Auch Bryant et al. (1991) kamen zum Schluss, dass Medetomidin und Xylazin in äquivalenten Dosierungen zu einer gleich starken Sedation führen. Die auffälligste Differenz zwischen diesen beiden $\alpha 2$ -Agonisten war die Ataxie. Diese kam unter Medetomidin viel stärker zum Vorschein und war länger anhaltend im Vergleich zum Xylazin. Auch bei der Studie von Bueno et al. (1999) kam es unter Medetomidin zu einer stärkeren Ataxie als während der Sedation mit Xylazin. Die übrigen typischen Nebenwirkungen der $\alpha 2$ -Agonisten waren unter äquivalenten Dosen in etwa gleich stark ausgeprägt.

4.3 $\alpha 2$ -Agonisten als DTI

4.3.1 Vorteile einer DTI

Im Gegensatz zur üblichen Bolusadministration während einer länger andauernden Sedation, erreicht man mit einer konstanten Infusionsrate gleich bleibende Plasmakonzentrationen der Sedativa. Bei der Bolusadministration herrschen starke Fluktuationen der Plasmaspiegel. Dies kann zu einer übermässigen oder ungenügenden Sedation, aber auch zu ungewünschten Ataxien bzw. abruptem Erwachen führen. Mit einer konstanten Infusion sind diese Nebeneffekte weniger wahrscheinlich, weil über die gesamte Sedationszeit im Ganzen weniger Medikamente appliziert werden, als bei der Bolusadministration (Solano et al. 2009).

Bettschart-Wolfensberger et al. (1999) konnten aufzeigen, dass mit einer zweistündigen konstanten Medetomidin Infusion bereits nach 30 Minuten stabile Plasmaspiegel und somit Sedationslevel erreicht wurden. Auch nach einer vierstündigen Infusionsdauer kam es zu keiner Akkumulation des Medetomidins im Blut (Betschart-Wolfensberger et al. 1998). Zu einem Abfall der Herzfrequenz kam es bei allen Versuchsponies nur fünf Minuten nach Bolus Medetomidin Injektion, danach blieb die Herzfrequenz während der DTI konstant, mit gleichen Werten wie vor der Sedation. Ebenfalls kam es in den ersten zwei bis sieben Minuten nach der Injektion bei allen Ponies zu Arrhythmien und AV-Blöcken ersten und zweiten Grades. Aber auch diese verschwanden während der Infusion. Ab 30 Minuten war kein Parameter mehr signifikant anders als die Nullwertmessung, einzig eine signifikante Hypotension blieb von diesem Zeitpunkt bis zum Ende der DTI bestehen.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein gewisser Schwellenmedetomidinwert existiert, unter welchem keine Arrhythmien entstehen. Dies erklärt auch, warum es während der

DTI zu keinen AV-Blöcken oder sonstigen Rhythmusstörungen des Herzens mehr kam (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999). Des Weiteren können mit einer langsamen Injektion des initialen Bolus hohe Plasmaspiegel des Medetomidins vermieden werden, und die Nebenwirkungen dürften so geringer ausfallen (Bryant et al. 1991). Auch setzt die Sedation so langsamer ein (Kamerling et al. 1991).

Solano et al. (2009) stellten fest, dass auch die Kombination von Medetomidin und Morphin als DTI zu einer verlässlichen Sedation mit stabilen kardiovaskulären Parametern führt. Nach der i.v. Applikation des Medetomidinbolus kam es zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz, Atemfrequenz, dem paO_2 und dem Totalprotein. Dagegen stiegen der systemische, mittlere und diastolische arterielle Blutdruck in den ersten fünf Minuten, wie erwartet beim Benutzen von α_2 -Agonisten, an. Die anschließende Gabe des Morphins führte zu einem Absinken des Hämatokrits, des Totalproteins und der Atemfrequenz gegenüber den Ausgangswerten. Während der DTI kam es einige Male zu einem signifikanten Absinken der Herz- und Atemfrequenz, wogegen der Hämatokrit und das Totalprotein während der gesamten Sedationszeit tief blieben. Zu einem signifikanten Anstieg des paCO_2 kam es erst nach 90 und 180 min. Beim Herzindex konnten nach Verabreichung beider Medikamente keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Zehn Minuten nach Beendigung der dreistündigen Infusion von Medetomidin und Morphin waren alle an der Studie teilnehmenden Pferde bereits wieder fähig ohne Ataxie selbstständig in ihre Boxen zurück zu laufen, was als ein weiterer enormer Vorteil gegenüber einer Allgemeinanästhesie gewertet werden kann.

Kombinationen verschiedener Medikamente wurden schon für stehende Sedationen verwendet. Man erreicht so eine Art Neuroleptanalgesie. Charakteristisch dafür ist ein vermindertes Bewusstsein und Analgesie. Dabei sind α_2 -Agonisten zusammen mit Opioiden die gängigsten Protokolle für eine Neuroleptanalgesie (Solano et al. 2009).

4.3.2 Medetomidin als DTI

Bettschart-Wolfensberger et al. (1999) bestimmten für Medetomidin bei Ponies die nötige Dosierung für eine konstante Infusionsrate. Dieses Sedativum ist dafür sehr geeignet, da es bei Pferden nur eine sehr kurze Wirkung zeigt, und somit eine Änderung der Infusionsrate sehr schnell zu einer Änderung in der Plasma Medetomidin Konzentration führt. In einer Studie von Bettschart-Wolfensberger et al. (1999) wurden die kardiopulmonären Effekte einer zweistündigen Medetomidin DTI untersucht. Der Versuch wurde

mit neun Pferden und Ponies durchgeführt. Sie kamen zum Schluss, dass eine solche DTI nur zu einer minimalen kardiovaskulären Depression führt, und befanden dies als eine sehr geeignete Sedationstechnik beim Pferd.

Viele Studien wurden auch über Medetomidin-DTIs während Inhalationsanästhesien durchgeführt (Kalchofner et al. 2006; Ringer et al. 2007; Kalchofner et al. 2009). Da die gasförmigen Anästhetika zu einer starken, aber dosisabhängigen kardiopulmonären Depression führen, was eines der Gründe für die hohe Mortalitätsrate bei der Allgemeinanästhesie ist (Johnsten et al. 2002), versucht man mittels balancierten Anästhesietechniken, durch das Benutzen verschiedener Anästhetika, die Nebenwirkungen der einzelnen Agenzien zu mindern. α_2 -Agonisten DTI sind dafür sehr geeignet, denn sie sind sehr potente Analgetika und reduzieren den MAC von Inhalationsanästhetika um bis zu 30-50% (Bettschart-Wolfensberger et al. 2001).

Solano et al. (2009) benutzten Medetomidin und Morphin zusammen für eine konstante Infusionsrate beim stehenden Pferd.

4.3.3 Detomidin als DTI

Auch Detomidin wurde schon für DTIs benutzt. In der Studie von Daunt et al. (1993) wurden die kardiovaskulären Nebenwirkungen unter vier verschieden hoch dosierten Detomidin DTIs untersucht. Dabei kamen sie zum Schluss, dass die kardiovaskulären Veränderungen bei der DTI von Detomidin sich von denen bei der repetitiven Bolusadministration nicht signifikant unterschieden. Wilson et al. (2002) analysierten retrospektiv bei 51 Pferden die Wirksamkeit von Detomidin DTIs bei operativen Eingriffen im Stehen. Die Ergebnisse waren sehr zufrieden stellend. Bei allen Eingriffen, bis auf einen, gab es keine Komplikationen, und die Detomidininfusion wurde als sehr geeignet für stehende Sedationen bewertet. Für chirurgische Eingriffe empfinden sie aber die alleinige Gabe von Detomidin als ungenügend. Es sollte immer noch zusätzlich eine Lokalanästhesie gemacht werden und weitere Analgetika, wie zum Beispiel Opiode, verabreicht werden.

Walmsley (2007) erzielte mit drei verschiedenen Protokollen als DTI für stehende Eingriffe befriedigende Ergebnisse. Eine der Kombinationen besteht aus Detomidin, Morphin und Ketamin. Ketamin wird dabei auf Grund seiner sehr potenten somatischen Analgesie verwendet und in subanästhetischen Dosen eingesetzt. Die Pferde werden

zuerst mit Detomidin sediert, erhalten dann einen Bolus Morphin und werden anschliessend mit allen drei Medikamenten dauerinfundiert. Die Gabe eines Ketaminbolus ist nicht nötig, denn beim Starten der DTI bis zum Beginn der Operation vergeht genügend Zeit, um einen adäquaten Ketaminspiegel zu erreichen. Gleich gute Resultate können auch erzielt werden, wenn das Morphin gegen Butorphanol ausgetauscht wird.

Wagner et al. (1992) untersuchten die Unterschiede von nur mit Halothan oder mit Halothan und zusätzlich einer konstanten Detomidininfusion anästhesierten Pferden. Sie stellten ein Absinken der Herzfrequenz und ein Absinken des Halothan Bedarfs von 1.5% auf 1.1% fest, wenn die Pferde zusätzlich Detomidin erhielten.

4.3.4 Xylazin als DTI

Nur wenig klinische Studien existieren bis anhin über den Gebrauch von Xylazin als DTI. Obwohl Xylazin durch seine geringere Selektivität für α_2 -Rezeptoren im Vergleich zu den übrigen α_2 -Agonisten und auch auf Grund der relativ kurzen Wirkdauer, ein sehr geeignetes Medikament für eine DTI wäre (Neto et al. 2004).

Ringer et al. (2011a) entwickelte als Erste ein Dosisregime für eine konstante Xylazininfusion für stehende Sedationen. Dabei wurden die zehn an der Studie teilnehmenden Pferde zuerst mit Xylaziboli über einen Zeitraum von zwei Stunden sediert. Die Sedationstiefe wurde anhand der Kopfhöhe des Pferdes beurteilt, welche nicht höher als 50% des Ausgangswertes sein durfte. Anschliessend wurde daraus die Infusionsrate berechnet und die Sedationstiefe der Pferde unter dieser konstanten Medikamentenzufuhr neu beurteilt und gleichzeitig auch die Xylazin Plasma-Konzentrationen bestimmt. Die Plasmakonzentrationen blieben nach 45 min konstant.

Die Pferde erhielten zusätzlich noch eine Butorphanol-DTI mit dem Ziel, den Xylazin Bedarf zu verringern und somit die kardiovaskulären Nebenwirkungen zu mindern. Es konnte aber keine signifikante Reduktion des Xylazinbedarfs festgestellt werden. Fünf Pferde fielen dabei sogar um.

Neto et al. (2004) zeigten die kardiorespiratorischen und intestinalen Effekte eines Muscarin Typ 2 Antagonisten während einer Halothananästhesie mit einer Xylazin DTI auf. Bei einer anderen Studie untersuchte Neto et al. (2004) die Wirkung von Glycopyrrolaten auf die kardiorespiratorischen Funktionen des Pferdes, und auch hier wurde die

Anästhesie mit Halothan und Xylazin DTI durchgeführt. Die Anästhesie mit Xylazin war in beiden Studien sehr zufrieden stellend.

4.3.5 Romifidin als DTI

Über Romifidin DTIs existieren nur wenige klinische Studien. Ringer et al. (2011b) entwickelte auch eine konstante Infusionsrate für Romifidin. Auch hierbei wurden den Pferden über zwei Stunden Romifidin Boli injiziert. Sobald die Kopfhöhe über 50% betrug, wurde die Sedation als ungenügend bewertet und nachdosiert. Daraus berechnete man dann die Infusionsrate. Danach wurden die Pferde mit der berechneten Rate über zwei Stunden infundiert, und gleichzeitig wurden auch die Plasmaromifidinkonzentrationen gemessen. Diese blieben konstant nach 60 Minuten. Wurde zusätzlich zum Romifidin eine Butorphanolinfusion gegeben, konnte der Romifidinbedarf nicht signifikant herabgesetzt werden.

Kuhn et al. (2004) untersuchten, ob mit einer DTI von 18 µg/kg/h Romifidin der Isofluranbedarf bei Pferden in Allgemeinanästhesie reduziert werden kann. Des Weiteren wollten sie herausfinden, wie sich diese Infusion auf die kardiopulmonären Parameter auswirkt. Sie kamen zum Schluss, dass die Pferde, welche zusätzlich Romifidin erhielten, eine signifikant geringere Menge Isofluran benötigten. Ebenso hatten die Pferde höhere mittlere arterielle Blutdrücke, wenn sie zusätzlich Romifidin erhielten. Sie empfanden die Gabe der Romifidin DTI als positiv, da die kardiopulmonären Parameter weniger negativ beeinflusst wurden, und der Isofluranbedarf damit signifikant erniedrigt werden konnte. Auch Devisscher et al. (2010) untersuchten, ob Romifidin als DTI zu einer Reduktion des Isofluranbedarfs bei Allgemeinanästhesien führt. Ob sich mit der zusätzlichen Romifidin DTI die kardiovaskulären Parameter veränderten, und wie sich die Applikation dieses Medikaments auf die Aufstehphase auswirkt. Die Infusionsrate betrug 40 µg/kg/h und als Prämedikation wurde den Pferden unter anderem ein Romifidin Bolus von 80 µg/kg verabreicht. Der Inhalationsanästhesiebedarf blieb aber bei der Gruppe, welche eine Romifidin DTI erhielt, gleich hoch wie bei der Kontrollgruppe mit der NaCl DTI. Ebenso war auch kein Unterschied bei den kardiovaskulären Parametern festzustellen, ausser der Herzauswurf war bei der Romifidiningruppe signifikant tiefer im Vergleich zur NaCl Gruppe. Der „Cardiac Index“ hingegen blieb aber normal. In der Aufwachphase kam es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen. Auffallend war aber, dass mehr Pferde, welche zusätzlich Romifidin erhielten, bereits beim ersten Versuch ohne Ataxie standen. Der Autor vermutet, dass durch die kurze

Anästhesiedauer und die Prämedikation mit Romifidin keine Effekte durch die Romifidin DTI festgestellt werden konnte. Es könnte sein, dass, wenn bei einer geringeren Dosis als Prämedikation oder eine längere Anästhesiedauer eine Isofluran Reduktion sichtbar geworden wäre.

5. Material und Methoden

5.1 Verwendete Pferde

An der Studie nahmen neun gesunde erwachsene Versuchspferde teil. Dabei handelte es sich um acht Pferde der Rasse französische Traber und eines der Rasse Selle Français. Ihr Gesundheitsstatus wurde anhand einer klinischen Untersuchung sowie aufgrund eines hämatologischen und chemischen Blutbildes bestimmt. Sie waren 5.7 bis 11.8 Jahre alt und wogen zwischen 430 und 580 kg. Während den Versuchen wurden die Pferde in Gruppen auf der Weide gehalten. Sie bekamen freien Zugang zu Heu und Wasser.

Die Versuchsanordnung wurde vom Ethikkomitee der VetAgro Sup Universität Lyon (N°0807, 13.Mai 2008) genehmigt.

5.2 Vorbereitung der Pferde

Am Abend vom Vortag des Versuchs wurden jeweils zwei Pferde je in eine Einzelboxe verbracht, damit sie sich an die Umgebung gewöhnen konnten. Vorher wurden sie noch gewogen und am Hals, wo am nächsten Tag die Katheter gesetzt wurden, geschoren.

5.2.2 Klinische Voruntersuchung

Vor jeder Medikamentenapplikation wurden die Pferde klinisch untersucht. Es wurde die Körpertemperatur gemessen, Herz- und Atemfrequenz bestimmt und das Herz und die Lunge genau auskultiert. Ebenso wurden die Farbe der Schleimhäute, die kapilläre Füllungszeit und der Hautturgor beurteilt. Alle in die Studie miteinbezogenen Pferde waren klinisch gesund.

5.2.3 Messung der Herzfrequenz

Für die Messung der Herzfrequenz wurden die Pferde an ein EKG, welches mit einem Multiparameter Monitor (Datex Engstrom, AS/3 compact monitor, Datex Ohmeda, Anandic Medical Systems AG/SA, Basel, Switzerland) verbunden wurde, angeschlossen. Es wurde eine base-apex Ableitung gewählt.

5.2.4 Messung des arteriellen Blutdruckes

Damit ein einfacherer arterieller Zugang vorhanden war, wurde bei allen Pferden mindestens drei Monate vor Studienbeginn einseitig die Arteria Carotis auf der linken Halsseite operativ in eine subkutane Lage verbracht.

Zur Messung des arteriellen Blutdrucks wurde die Haut über der Arteria Carotis an der vorgesehenen Einstichstelle ausrasiert, aseptisch vorbereitet und mit 1-2ml Lidokain (Xylovet®, CEVA Santé Animale, Libourne, France) lokal anästhesiert. Nach Vorstanzen der Haut wurde die Karotis mit einem 18Gx23cm arteriellen Katheter (Arterial Catheterization Set 18G23cm, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Germany) zur Messung des systemischen arteriellen Blutdruckes und zur Gewinnung von arteriellen Blutproben katheterisiert. Nach dem Herausziehen des Mandrin wurde der Katheter mit einem Dreiweghahn (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) verschlossen. Damit der Sitz des Katheters gewährleistet war, wurde er mit einer Naht an der Haut befestigt. Anschliessend wurde er mit physiologischer NaCl-Lösung (Chlorure de Sodium 0.9% B. Braun, B. Braun Medical, Boulogne Cedex, France) gespült. Dann wurde er mittels eines Perfusor Extension Sets (Original Perfusor®-Leitung PE, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) über einen Druckumwandler (Pressure Transducer DTX/Plus; Becton Dickinson AG; Allschwil, Switzerland), welcher auf Schulterhöhe befestigt und kalibriert wurde, an den Multiparameter Monitor (Datex Engstrom, AS/3 compact monitor, Datex Ohmeda, Anandic Medical Systems AG/SA, Basel, Switzerland) angeschlossen.

5.2.5 Messung des Pulmonalarteriendrucks und des Pulmonalkapillarenverschlussdrucks mittels Swan-Ganz Katheter

Dazu wurde den Pferden die Haut im Bereich der Einstichstelle über der Vena jugularis, auf der Gegenseite des arteriellen Katheters, ausgeschoren und aseptisch vorbereitet. Nach einer subkutanen Lokalanästhesie mit 1-2ml Lidokain und dem Vorstanzen der Haut mittels Skalpell, wurden zwei Intro-flex 8.5F Einführungsscheiden (Introducer) (Edwards Lifesciences AG, Horw, Switzerland) übereinander (ca. 10-20 cm Distanz) eingeführt. Dazu wurde unter sterilen Kautelen eine Punktionsnadel herzwärts eingeschoben. Danach wurde durch die Punktionsnadel ein feiner flexibler J-förmiger abgebogener Führungsdraht in die Vene eingeführt und die Punktionsnadel darüber entfernt. Über den Führungsdraht wurde ein Dilatator mit einer darübergezogenen 8.5Fx 10cm Scheide in die Punktionsstelle geschoben. Anschliessend wurde der Dilatator herausgezogen, und es verblieb nur noch die mit einem Ventil und einem Seitenarm versehene Einführscheide für die Katheter in der Vene. Mit einer Naht wurden sie an der Haut befestigt.

Durch die ventraler platzierte Einführscheide wurde nun ein A110cm 7F Swan Ganz Katheter (Thermocath Plus 4 lumen 110cm 7F Vygon GmbH & Co.KG, Aachen Holland) eingeführt. Vorher wurde dieser noch mit Kochsalzlösung durchgespült, und auch die Dichtigkeit der Manschette an der Katheterspitze wurde geprüft. Ebenso wurde dieser mit einer sterilen Schutzhülle überzogen, welche am Katheterende und an der Scheide angeschraubt wurde, um eine kontaminationsfreie Handhabung zu gewährleisten. Der Katheter wurde anschliessend mittels eines perfusor extension Sets an einen Druckumwandler (Pressure Transducer DTX/Plus) angeschlossen. Durch die charakteristischen Druckkurven konnte der richtige Sitz des Katheters bestimmt werden. Sobald die für den rechten Ventrikel typischen Pulscurven auf dem Bildschirm zu sehen waren, wurde der Katheter zügig vorwärts geschoben, bis die von der Arteria pulmonalis typische Druckkurve registriert wurde. In schwierigen Fällen wurde die Manschette mit 1.5 ml Luft gefüllt, um die blinde Passage in die Arteria pulmonalis zu erleichtern. Sobald der Katheter in der Arteria Pulmonalis platziert war, wurde er soweit vorgeschoben, bis beim Aufblasen der Manschette ein Pulmonalkapillarenverschlussdruck über dem Druckumwandler auf dem Monitor gemessen werden konnte. Bei Erreichen dieser Lage wurde der Katheter fixiert.

Durch den dorsaleren Introducer wurde ein A110cm 8F Angiographie Katheter (Berman Angiographic Ballon Catheter: 110cm Arrow Deutschland GmbH, Erding, Germany)

eingeführt. Auch hier wurde der Katheter vorgeschoben, bis auf der Druckkurve eindeutig sichtbar war, dass sich der Katheter im rechten Ventrikel befand, dann wurde der Katheter zurückgezogen, bis eine Vorhofkurve erreicht wurde.

Anschliessend wurden alle Katheter mittels einer Naht fixiert, damit ein versehentliches Verrutschen nicht mehr möglich war. Vor jeder Herzauswurfmessung wurde der richtige Sitz der Katheter mittels der charakteristischen Druckkurven noch einmal genau überprüft.

5.2.6 Gewinnung der arteriellen und venösen Blutgase

Die gemischt-venöse Blutprobe wurde aus der Arteria pulmonalis durch den Swan Ganz Katheter entnommen. Der Katheter, welcher sich in der Arteria Carotis befand, diente der Entnahme der arteriellen Blutproben. Beide Proben wurden gleichzeitig entnommen.

5.3 Versuchsdurchführung

Täglich wurden zwei Versuchsreihen mit jeweils zwei verschiedenen Pferden durchgeführt. Die Pferde wurden immer morgens zusammen in den Versuchsraum verbracht. Dabei kam eines in den Untersuchungsstand, und das andere, damit sie sich nicht zu stark aufregten, da sie an die Haltung in der Gruppe gewohnt waren, wurde daneben, im selben Raum angebunden.

5.3.1 Medikamentenapplikation

Die Medikamente wurden über den seitlichen Port des dorsalen Introducers in die Jugularvene appliziert. Es wurden zwei zu untersuchende $\alpha 2$ -Agonisten mit jeweils 16 Tagen Abstand verabreicht. Zum Zeitpunkt 0, also sofort nach der zweiten Nullwertmessung, wurde, wenn sich das Pferd in der Gruppe X befand, Xylazin (Xylasol ad us. Vet., Dr. E. Graeub AG, Bern, Switzerland) und falls es in der Gruppe R war Romifidin (Sedivet®, Boehringer Ingelheim France, Paris, France) verabreicht. Sie bekamen entweder 1 mg/kg Xylazin, welches intravenös über drei Minuten injiziert wurde und an-

schliessend als DTI mit 0.69 mg/kg/h infundiert wurde (Gruppe X), oder es wurde ihnen 80 µg/kg Romifidin über drei Minuten intravenös gegeben. Auch daran folgte anschliessend eine Applikation als DTI mit 30 µg/kg/h Romifidin über zwei Stunden (Gruppe R). Die DTI wurden mittels Infusionspumpe (Syramed®µSP6000, Arcomed AG, Regensburg, Switzerland) verabreicht. Die Wahl, welchem Pferd welches Medikament zuerst gegeben wurde, wurde zufällig mittels Randomisierung bestimmt. Die Person, welche die Studie durchführte, wusste nicht, mit welchem der Medikamente die Pferde sediert waren.

5.3.2 Messung Herz-, Kreislauf- und Atemparameter

Die Messungen erfolgten zu den Zeitpunkten B1, B2, 1, 2, 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 78, 93, 108, 123, 138, 153, 168 und 183 Minuten. Wobei die Punkte B1 und B2 die Nullwertmessungen vor der Medikamentenapplikation darstellten. Die Zeitpunkte 1 bis 183 beziehen sich auf die Anzahl Minuten nach Start der α 2-Agonisten Bolus Verabreichung. Der Bolus wurde über drei Minuten appliziert (0-3). Mit der Messung des Herzauswurfs, des Pulmonalkapillarverschlussdrucks und der Blutgase wurde erst ab dem Zeitpunkt 3 begonnen.

5.3.2.1 Nullwertmessung

Vor der Medikamentenapplikation wurden jeweils zwei Basismessungen im Abstand von 10 Minuten vorgenommen (B1 und B2).

5.3.2.2 Messung Blutdruck

Über den Katheter in der translozierten Arteria Carotis wurde der arterielle Blutdruck kontinuierlich gemessen. Auf der Höhe der rechten Schulter wurde der Druckumwandler für alle Messungen kalibriert. Die Pulmonalarteriendrucke wurden über die distale Öffnung des Swan-Ganz Katheters im proximalen Anteil der Arteria pulmonalis fortlaufend erfasst. Über den Angiographiekatheter, welcher proximal des Swan-Ganz Katheters eingeführt wurde, sind die Zentralvenendrucke im rechten Atrium gemessen wor-

den. Vor jeder Druckmessung wurde die Position der Katheter durch Analyse der Druckkurven verifiziert.

5.3.2.3 Messung des Herzauswurfes

Der Herzauswurf wurde mittels Thermodilutionsmethode bestimmt. Am Zentralvenenport des Angiographie Katheters wurde ein Inline Sensor (BD CO In-Line Sensor, Becton-Dickinson AG, Allschwil, Switzerland) befestigt und über ein Verbindungskabel am Monitor angeschlossen. Durch den Angiographiekatheter wurden jeweils 30ml eisgekühlte 5%ige Glukoselösung (Glucose 5% B. Braun, B. Braun Medical, Boulogne Cedex, France) so schnell wie möglich in das rechte Atrium injiziert. Die Glukoselösungen wurden manuell appliziert. Die Temperaturänderungen über die Zeit wurden in der Pulmonalarterie durch den Thermistor vom Swan-Ganz Katheter gemessen. Der Thermistor am Ende des Swan-Ganz Katheters wurde mit dem Computer verbunden. Aus der Temperaturabnahme pro Zeiteinheit berechnete der Computer den Herzauswurf des jeweiligen Pferds. Der Herzauswurf ist umgekehrt proportional zur Fläche unter der Temperatur-Zeit-Kurve. Es wurden jeweils fünf Messungen zu jedem Zeitpunkt durchgeführt und nur die optisch korrekten Kurven in die Analyse einbezogen. Aus den ausgewählten Kurven wurde der Durchschnitt berechnet und dieser dann für die statistische Auswertung verwendet.

Am Ende der Studie wurden all die Kurven nochmals analysiert um zu verhindern, dass Artefakte in die Messungen miteinbezogen werden. Dies wurde mit einer speziellen Software (Datex-Ohmeda S/5TM, Collect, GE Healthcare Finland Oy, Helsinki Finland.) durchgeführt. Zu den Zeitpunkten 1 und 2 Minuten wurden Mittelwerte von den ersten 15 Sekunden ausgerechnet, wobei genau beim Messstart begonnen wurde. Bei den späteren Zeitpunkten wurden die Mittelwerte der ersten 30 Sekunden verwendet. Kurven mit Artefakten wurden aus der Studie herausgenommen.

5.3.2.4 Messung des Pulmonalkapillarenverschlussdruckes (PKVD)

Mittels einer aufblasbaren Manschette am distalen Ende des Swan-Ganz Katheters wurde der PKVD durch die kurzzeitige Okklusion der Arteria pulmonalis gemessen.

5.3.2.5 Messung der arteriellen und gemischtvenösen Blutgaswerte

Aus dem Katheter in der Arteria Carotis wurden die arteriellen und aus dem Swan Ganz Katheter in der Arteria pulmonalis die gemischt venösen Blutproben entnommen. Dazu wurden Blutgasspritzen (BD A-Line™, BD Diagnostics, Plymouth, UK) verwendet und die Proben sofort mittels eines Rapidpoint® 405 (Siemens Medical Solutions Diagnostics Europe LTD, Saint Vulbas France) ausgewertet. Vor jeder Probeentnahme mussten ca. 2 ml Blut verworfen werden. Die Proben wurden anaerob entnommen.

5.3.2.6 Ausgerechnete Variablen

Der Herzindex, der systemisch vaskuläre Widerstand und das Schlagvolumen wurden im Anschluss an den Versuch mit folgenden Formeln berechnet:

Herzindex (ml/kg/min) (CI) = Herzauswurf (CO)/ kg Körpergewicht

Systemisch vaskulärer Widerstand (dyn sec cm⁻⁵) (SVW) = [mittlerer arterieller Blutdruck (MABD) – Zentralvenöser Blutdruck (ZVD)] x 80x Herzindex⁻¹ (CI)

Schlagvolumen (SV) = Herzauswurf (CO)/ Herzfrequenz (HR)

5.4 Statistik

Die statistische Auswertung der kardiovaskulären- und Blutgas- Daten erfolgte mit dem Programm SigmaStat® 3.5 (Systat Software GmbH, Deutschland).

Um die Daten sowohl zwischen den Gruppen wie auch über die Zeit zu vergleichen, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (2-way RM ANOVA) durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden führte man einen Holm-Sydk-Post-Hoc-Test für einen paarweisen Vergleich durch.

Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

6. Ergebnisse

6.1 Arterielle und gemischt-venöse Blutgase (Tab.1)

Bei den Blutgasen konnten wir nur die Werte von acht der neun Pferde miteinbeziehen, da bei einem Pferd das Auswertungsgerät nicht funktioniert hat.

6.1.1 Arterieller pH

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden $\alpha 2$ -Agonisten festgestellt werden. Die pH-Werte waren mit Romifidin zu den Zeitpunkten 3 bis 33, 53 bis 78 und 138 bis 183 signifikant höher im Vergleich zu Xylazin (Abb.1).

Wenn man die Ergebnisse von Xylazin mit der Nullwertmessung vergleicht, kommt man zum Schluss, dass der pH-Wert zum Zeitpunkt 123 Minuten signifikant erhöht war. Auch mit Romifidin kam es im Vergleich mit der Nullwertmessung zu signifikanten Anstiegen des pH-Wertes. Dies war der Fall beim Zeitpunkt 33, während den Zeitpunkten 53 bis 108 und auch zwischen 138 bis 153 Minuten (Abb.1).

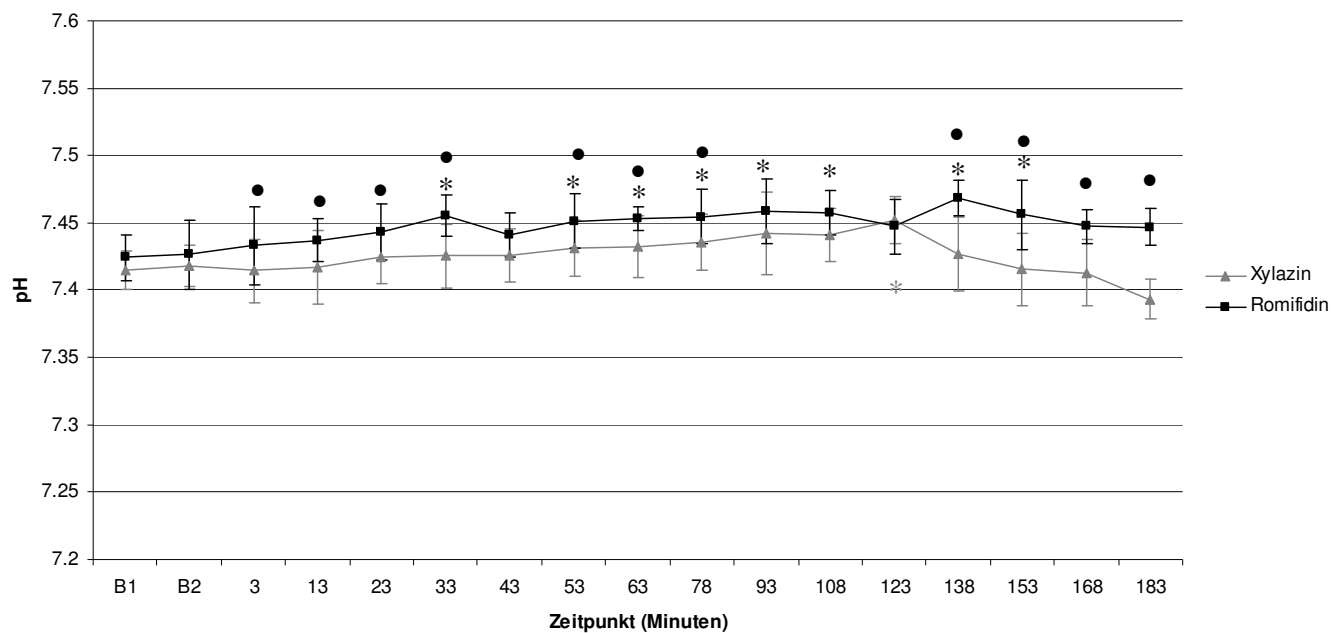


Abb.1: PH-Wert von jeweils 8 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der pH-Wert noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.1.2 Base excess gemischt-venös (BE)

Während den Zeitpunkten 153 bis 183 konnte bei der Romifidin-DTI gegenüber jener mit Xylazin, eine signifikante Erhöhung im BE festgestellt werden (Abb.2).

Vergleicht man die Werte von Xylazin mit der Nullwertmessung, ist eine signifikante Erhöhung des BE von 33 bis 153 Minuten feststellbar. Auch mit Romifidin kam es im Vergleich mit der Nullwertmessung zu einem signifikanten Ansteigen der Werte. Diesmal zu den Zeitpunkten 43 bis 183 (Abb.2).

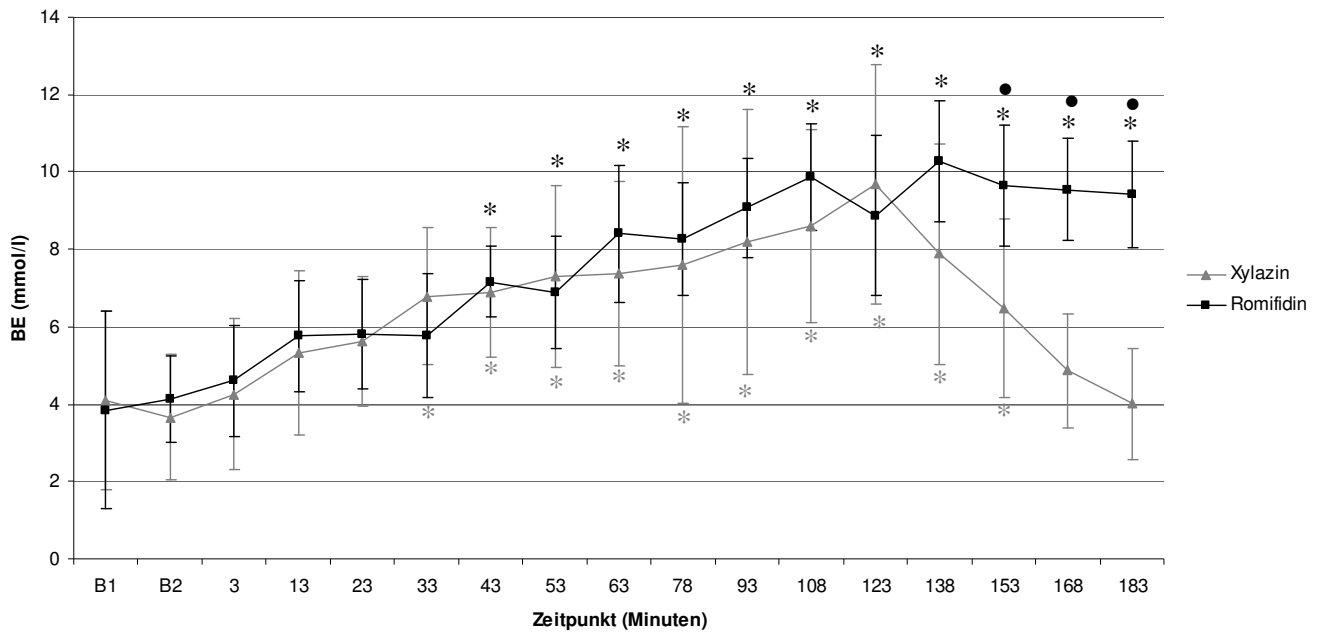


Abb.2: Base excess (BE) von jeweils 8 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der Base excess noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.1.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂)

Bei der statistischen Auswertung des paO₂ kam es zwischen Xylazin und Romifidin zu keinen signifikanten Unterschieden. Auch wenn man die beiden $\alpha 2$ -Agonisten einzeln mit ihrer Nullwertmessung vergleicht, konnten keine Signifikanzen zwischen den Werten festgestellt werden (Abb.3).

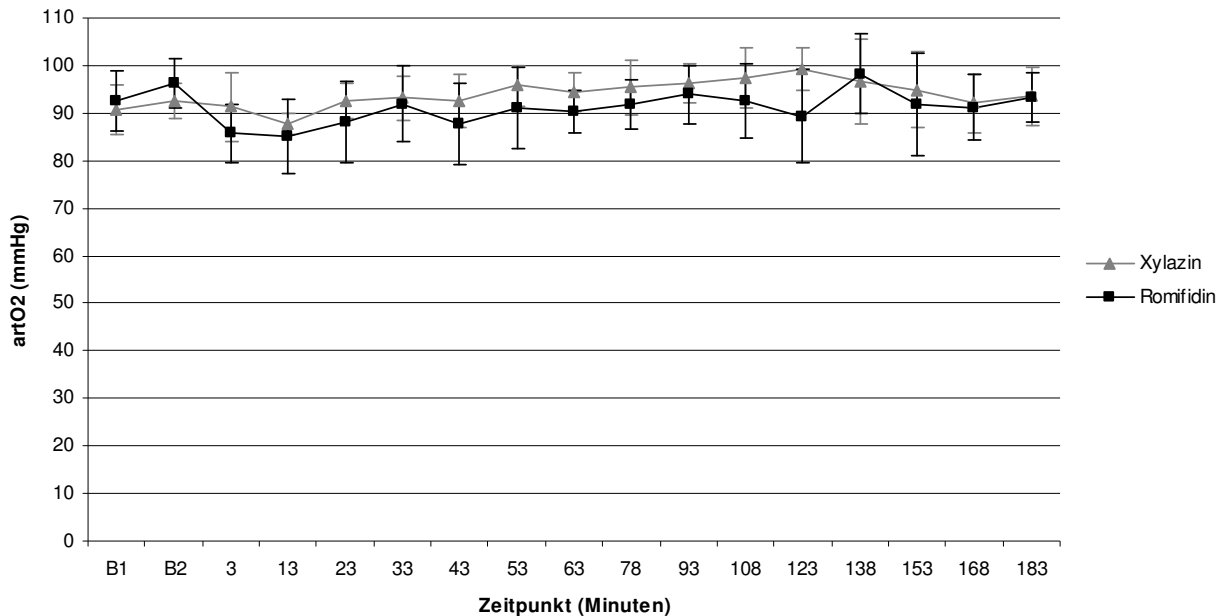


Abb.3: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2) von jeweils 8 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der arterielle Sauerstoffpartialdruck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

6.1.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2)

Vergleicht man die beiden Medikamente betreffend des paCO_2 stellt man zum Zeitpunkt 33 eine signifikante Erhöhung mit Xylazin fest (Abb.4).

Im Vergleich mit der Nullwertmessung waren die Werte zu den Zeitpunkten 63 bis 78, 108 bis 153 und zum Zeitpunkt 183 mit Xylazin signifikant erhöht. Ebenfalls kam es mit Romifidin, im Vergleich zur Nullwertmessung während den Zeitpunkten 43 bis 183, zu einem signifikanten Anstieg des paCO_2 (Abb.4).

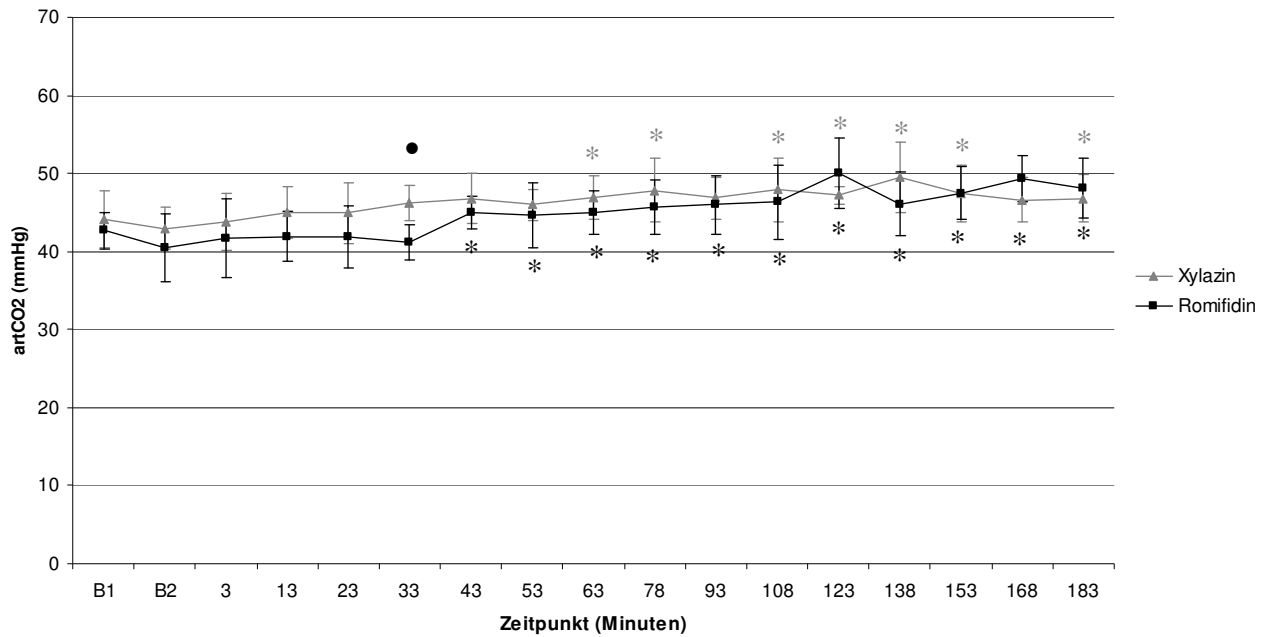


Abb.4: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) von jeweils 8 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der arterielle Kohlendioxidpartialdruck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

Tab.1: Mittelwerte der arteriellen und gemischt-venösen Blutgaswerte von jeweils 8 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Zusätzlich sind die Standardabweichungen und die jeweiligen Höchst- und Tiefstwerte dargestellt. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurden die Parameter noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

		B1	B2	3	13	23	33	43	53	63	78	93	108	123	138	153	168	183
PH	Xylazin	7.41 ± 0.01 (7.38-7.43)	7.42 ± 0.01 (7.39-7.44)	7.41 ± 0.02 (7.39-7.45)	7.42 ± 0.03 (7.37-7.45)	7.42 ± 0.02 (7.40-7.46)	7.43 ± 0.02 (7.39-7.45)	7.43 ± 0.02 (7.40-7.46)	7.43 ± 0.02 (7.41-7.47)	7.43 ± 0.02 (7.41-7.48)	7.44 ± 0.02 (7.41-7.48)	7.44 ± 0.03 (7.40-7.49)	7.44 ± 0.02 (7.42-7.47)	7.45 ± 0.02 * (7.43-7.47)	7.43 ± 0.03 (7.39-7.48)	7.42 ± 0.03 (7.38-7.47)	7.41 ± 0.02 (7.39-7.45)	7.39 ± 0.01 (7.37-7.42)
	Romifidin	7.42 ± 0.02 (7.39-7.47)	7.43 ± 0.02 (7.39-7.46)	7.43 ± 0.03 (7.40-7.50)	7.44 ± 0.01 (7.41-7.47)	7.44 ± 0.02 (7.41-7.48)	7.46 ± 0.01 * (7.43-7.48)	7.44 ± 0.02 (7.41-7.47)	7.45 ± 0.02 * (7.42-7.48)	7.45 ± 0.01 * (7.43-7.46)	7.45 ± 0.02 * (7.43-7.49)	7.46 ± 0.02 * (7.42-7.50)	7.46 ± 0.02 * (7.42-7.48)	7.45 ± 0.02 (7.42-7.47)	7.47 ± 0.01 * (7.44-7.48)	7.46 ± 0.02 * (7.42-7.50)	7.45 ± 0.01 (7.42-7.46)	7.45 ± 0.01 (7.43-7.47)
BE	Xylazin	4.1 ± 2.3 (1.5-9.2)	3.7 ± 1.61 (1.7-6.6)	4.3 ± 1.97 (1.1-6.5)	5.3 ± 2.11 (2.8-9.7)	5.6 ± 1.67 (4.2-8.6)	6.8 ± 1.77 * (5-10.4)	6.9 ± 1.67 * (4.5-9.6)	7.3 ± 2.34 * (4.5-11.4)	7.4 ± 2.37 * (4.5-11.8)	7.6 ± 3.57 * (3.5-12.3)	8.2 ± 3.43 * (2.9-12.7)	8.6 ± 2.51 * (5.3-12.5)	9.7 ± 3.1 * (5.2-13.8)	7.9 ± 2.85 * (4.9-12.7)	6.5 ± 2.3 * (4.1-10.2)	4.9 ± 1.46 (2.6-6.9)	4 ± 1.43 (2.5-6.2)
	Romifidin	3.8 ± 2.56 (-0.4-6.5)	4.1 ± 1.11 (2.5-5.9)	4.6 ± 1.44 (2.2-6.5)	5.8 ± 1.43 (3.1-7.8)	5.8 ± 1.42 (4.3-8.1)	5.8 ± 1.58 (3-8.3)	7.2 ± 0.91 * (5.4-8.4)	6.9 ± 1.45 * (4.6-8.6)	8.4 ± 1.78 * (5.8-10.7)	8.3 ± 1.44 * (5.4-9.9)	9.1 ± 1.28 * (6.9-10.7)	9.9 ± 1.37 * (8.4-12.3)	8.9 ± 2.07 * (6-13)	10.3 ± 1.58 * (8.2-12.4)	9.7 ± 1.57 * (6.9-11.2)	9.6 ± 1.32 * (7.6-10.8)	9.4 ± 1.38 * (6.8-11.1)
artO2	Xylazin	90.8 ± 5.27 (84.3-97)	92.7 ± 3.69 (86.8-96.5)	91.2 ± 7.23 (79-100.7)	87.8 ± 2.21 (85-91.1)	92.5 ± 3.66 (87.3-100.1)	93.1 ± 4.67 (85.8-99.9)	92.5 ± 5.56 (86.3-101.5)	95.7 ± 4.4 (91.6-103)	94.3 ± 4.06 (89.9-101.8)	95.4 ± 5.63 (90.9-108.4)	96.3 ± 3.95 (90.7-102.2)	97.3 ± 6.38 (86.3-104.8)	99.2 ± 4.4 (90.3-104.1)	96.7 ± 9.01 (83.9-110.4)	94.9 ± 8.09 (77.9-104.6)	92.1 ± 6.17 (81.3-100.5)	93.5 ± 6.14 (83.6-102.1)
	Romifidin	92.5 ± 6.18 (86.2-102.1)	96.2 ± 5.24 (87.1-105.6)	85.7 ± 6.21 (76.1-94.6)	85 ± 7.8 (70.8-93.7)	88 ± 8.44 (72.5-98.5)	91.9 ± 8.11 (80.4-102.3)	87.7 ± 8.64 (71.1-97.9)	91 ± 8.64 (77.1-100.4)	90.3 ± 4.61 (85.2-96.1)	91.7 ± 5.16 (84.1-101.6)	93.9 ± 6.19 (85.7-101.8)	92.4 ± 7.73 (83.8-104.2)	89.4 ± 9.9 (75.5-108.1)	98.2 ± 8.35 (84.2-109.7)	91.9 ± 10.83 (70.6-104.5)	91.1 ± 6.86 (82.5-99.5)	93.3 ± 5.25 (84.7-100.3)
artCO2	Xylazin	44.1 ± 3.65 (38.4-49.1)	43 ± 2.75 (39.7-48.8)	43.8 ± 3.6 (38.8-48.6)	45.1 ± 3.28 (39.7-48.8)	44.9 ± 3.83 (37.7-49.1)	46.2 ± 2.27 (43.2-49.6)	46.8 ± 3.23 (42.7-51.2)	46 ± 1.98 (43-48.9)	47 ± 2.75 * (42.9-52.2)	47.9 ± 4.04 * (41.8-53.8)	46.8 ± 2.77 (42.6-51.2)	47.9 ± 4.08 * (42.7-54.1)	47.2 ± 1.2 * (45.3-48.5)	49.5 ± 4.59 * (41.9-57.3)	47.5 ± 3.64 * (42.2-51.8)	46.6 ± 2.88 (43.7-52.8)	46.8 ± 3.03 * (43.9-52.8)
	Romifidin	42.7 ± 2.36 (40-46.5)	40.5 ± 4.35 (33.2-45.3)	41.7 ± 5.07 (35.1-47)	41.9 ± 3.2 (34.6-45.4)	41.9 ± 4.01 (36.9-46.4)	41.1 ± 2.28 (38.6-44.5)	44.9 ± 2.09 * (42.3-49.5)	44.6 ± 4.12 * (38.3-52)	45 ± 2.81 * (41.4-49.4)	45.7 ± 3.49 * (41.3-50.2)	46 ± 3.73 * (38.2-50.3)	46.3 ± 4.73 * (36.6-51.7)	50 ± 4.53 * (41.4-55.6)	46.1 ± 4.1 * (41.6-54.2)	47.5 ± 3.38 * (44.4-54.7)	49.3 ± 2.93 * (44.5-53.9)	48.1 ± 3.81 * (42-53.2)

* = signifikanter Unterschied (p<0.05) zur Nullwertmessung B1

6.2 Kardiovaskuläre Parameter (Tab. 2)

6.2.1 Herzfrequenz

Der Unterschied in der Herzfrequenz zwischen den beiden α 2-Agonisten Xylazin und Romifidin war signifikant. Dabei wiesen die Pferde mit Romifidin von den Zeitpunkten 13 bis 53, 78 und 108 bis 183 Minuten nach Bolusapplikation signifikant tiefere Frequenzen vor, als wenn sie Xylazin erhielten (Abb.5).

Mit Xylazin waren die Herzfrequenzen, im Vergleich zur Nullwertmessung vom Zeitpunkt 1 bis 123, signifikant erniedrigt, während das signifikante Absinken der Herzfrequenz mit Romifidin vom Zeitpunkt 1 bis 183 andauerte (Abb.5).

In der Abbildung 5 ist sehr gut erkennbar, dass die tiefsten Herzfrequenzen direkt nach der Bolusapplikation auftraten, dann aber während der DTI kontinuierlich bei beiden α 2-Agonisten wieder anstiegen. Mit Romifidin hatten die Pferde 60 Minuten nach Abschalten der DTI noch immer signifikant erniedrigte Herzfrequenzen im Vergleich zur Nullwertmessung.

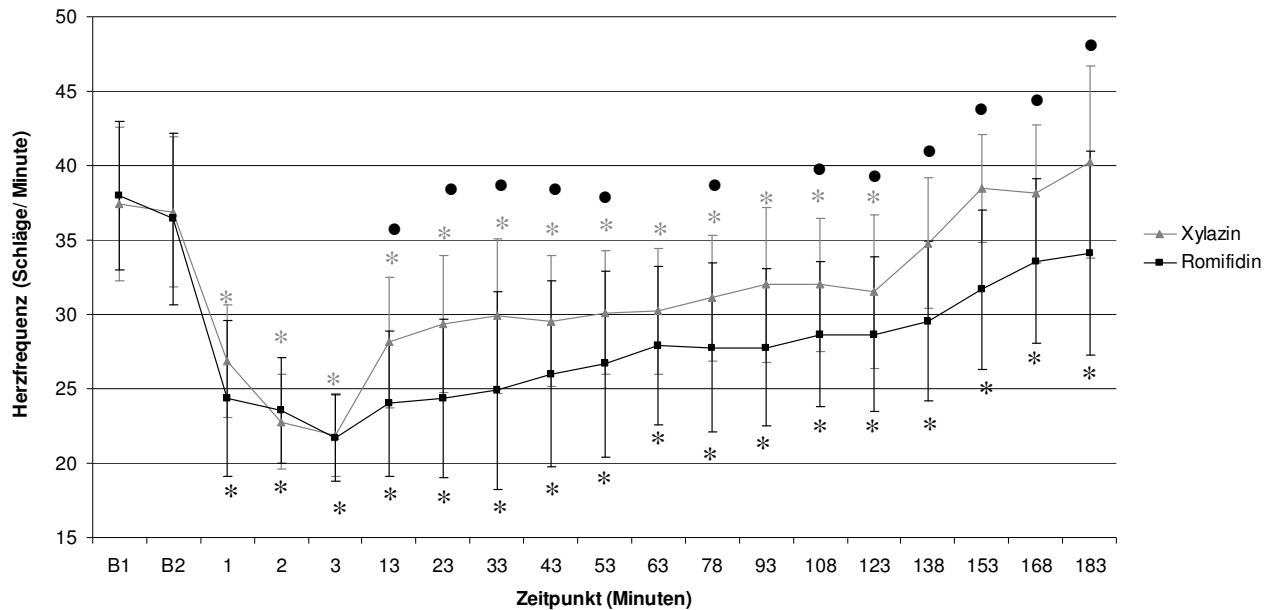


Abb.5: Herzfrequenz von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde die Herzfrequenz noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.2 Herzauswurf

Wenn man die beiden Sedativa betreffend des Herzauswurfs miteinander vergleicht, führte Romifidin im Anschluss an die Bolusapplikation während der gesamten Testdauer zu signifikant tieferen Herzauswürfen verglichen mit Xylazin (Abb.6).

Beide $\alpha 2$ -Agonisten zeigten von 3 bis 108 Minuten eine signifikante Reduktion des Herzauswurfs im Vergleich zur Nullwertmessung (Abb.6).

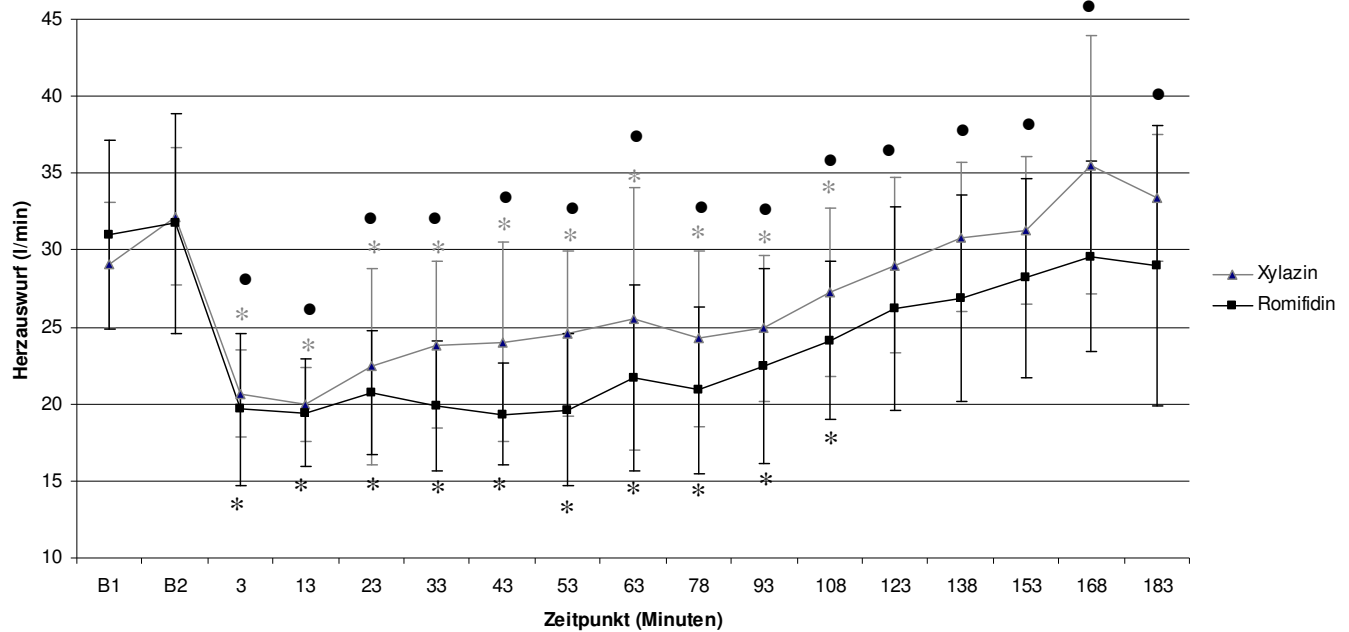


Abb.6: Herzauswurf von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der Herzauswurf noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.3 Schlagvolumen

Beim Schlagvolumen entstanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Differenzen zwischen den beiden Medikamenten. Auch wenn die $\alpha 2$ -Agonisten einzeln ihrer Nullwertmessung gegenübergestellt wurden, blieben die Werte unauffällig (Abb.7).

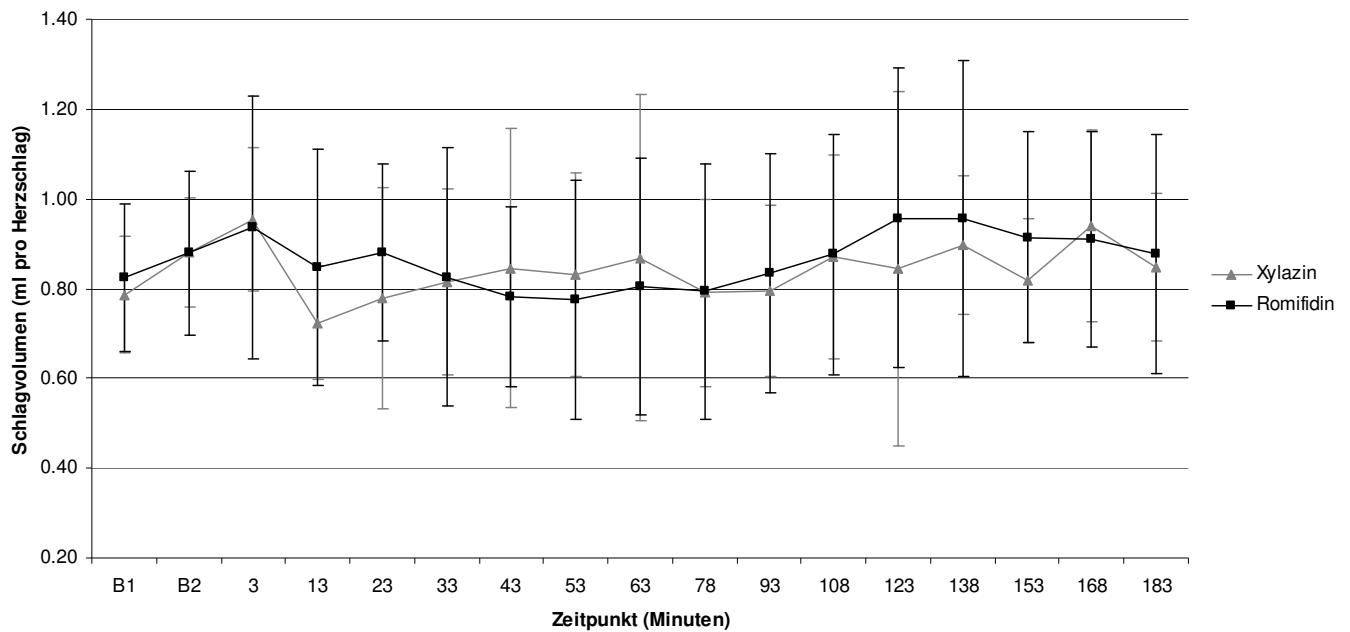


Abb.7: Schlagvolumen von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde das Schlagvolumen noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

6.2.4 Diastolischer arterieller Blutdruck (DABD)

Vergleicht man Xylazin und Romifidin betreffend des diastolischen arteriellen Blutdruckes, ist zu den Zeitpunkten 13 bis 138 eine signifikante Erhöhung des diastolischen arteriellen Blutdruckes mit Romifidin erkennbar (Abb.8).

Zu den Zeitpunkten 1 bis 3 waren die Werte mit Xylazin, im Vergleich zur Nullwertmessung, signifikant erhöht. Nach 153 Minuten kam es dann aber zu einer signifikanten Reduktion des diastolischen arteriellen Blutdruckes. Dagegen dauerte der signifikante Anstieg während der Romifidinapplikation, im Vergleich mit der Nullwertmessung vom Zeitpunkt 1 bis 78 an, und wurde erst nach 183 Minuten von einem signifikanten Abfall gefolgt (Abb.8).

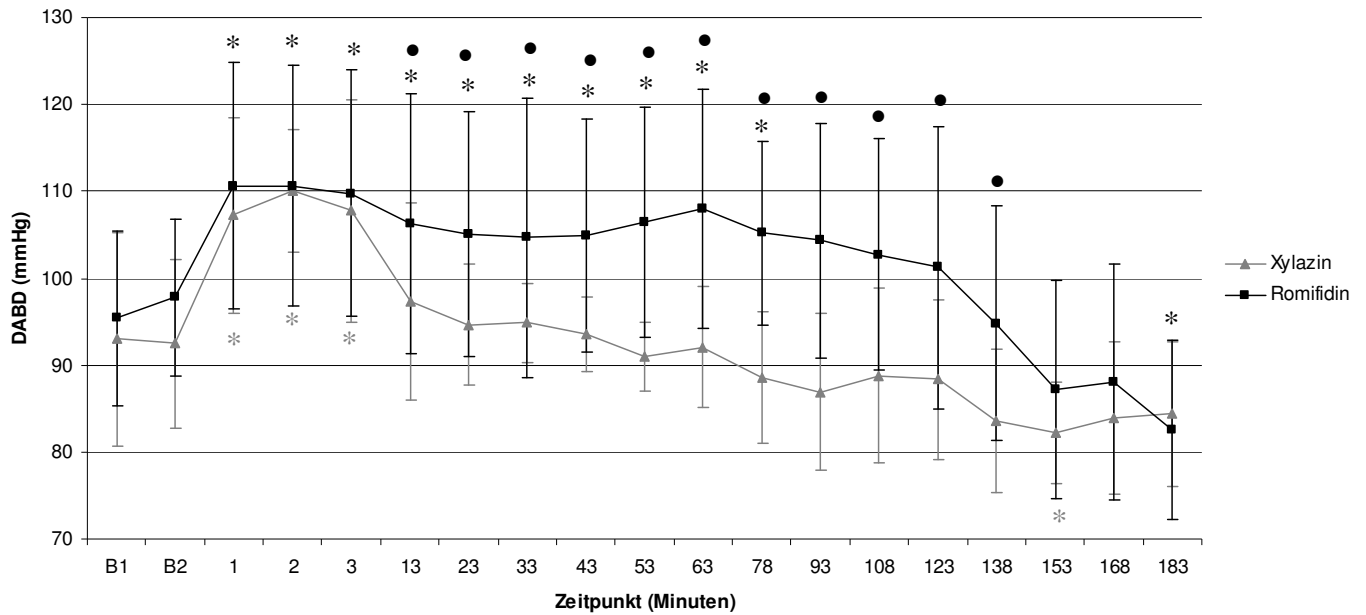


Abb.8: Diastolischer arterieller Blutdruck von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der diastolische arterielle Blutdruck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.5 Systolischer arterieller Blutdruck (SABD)

Auch hinsichtlich des systolischen arteriellen Blutdrucks konnte zwischen den beiden $\alpha 2$ -Agonisten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dabei verursachte Romifidin zu den Zeitpunkten 3 bis 153 signifikant höhere Drücke im Vergleich zu Xylazin. Beim Zeitpunkt 183 lag dann erstmals der systolische arterielle Blutdruck mit Xylazin über jenem von Romifidin, dies war aber nicht signifikant unterschiedlich (Abb.9).

In den ersten drei Minuten führte die Xylazinapplikation, im Vergleich zur Nullwertmessung B1, zu einer signifikanten Erhöhung des systolischen arteriellen Blutdrucks. Nach 93 Minuten und zwischen 138 bis 153 Minuten sanken die Werte dann signifikant ab

und waren tiefer als der Nullwert. Wurde den Pferden Romifidin verabreicht, dauerte der Anstieg länger an. Im Vergleich mit der Nullwertmessung B1 blieb der Druck vom Zeitpunkt 1 bis 93 signifikant hoch. Als die DTI nach 60 Minuten bereits nicht mehr in Betrieb war, beim Zeitpunkt 183, kam es dann zu einem signifikanten Abfall des systolischen arteriellen Druckes im Vergleich zu B1 (Abb.9).

Auch in Abbildung 9 ist sehr gut erkennbar, dass die Drücke direkt nach der Bolusapplikation am höchsten waren, dann aber unter der DTI sanken und am Schluss sogar tiefere Werte als die Nullwertmessung erreichten.

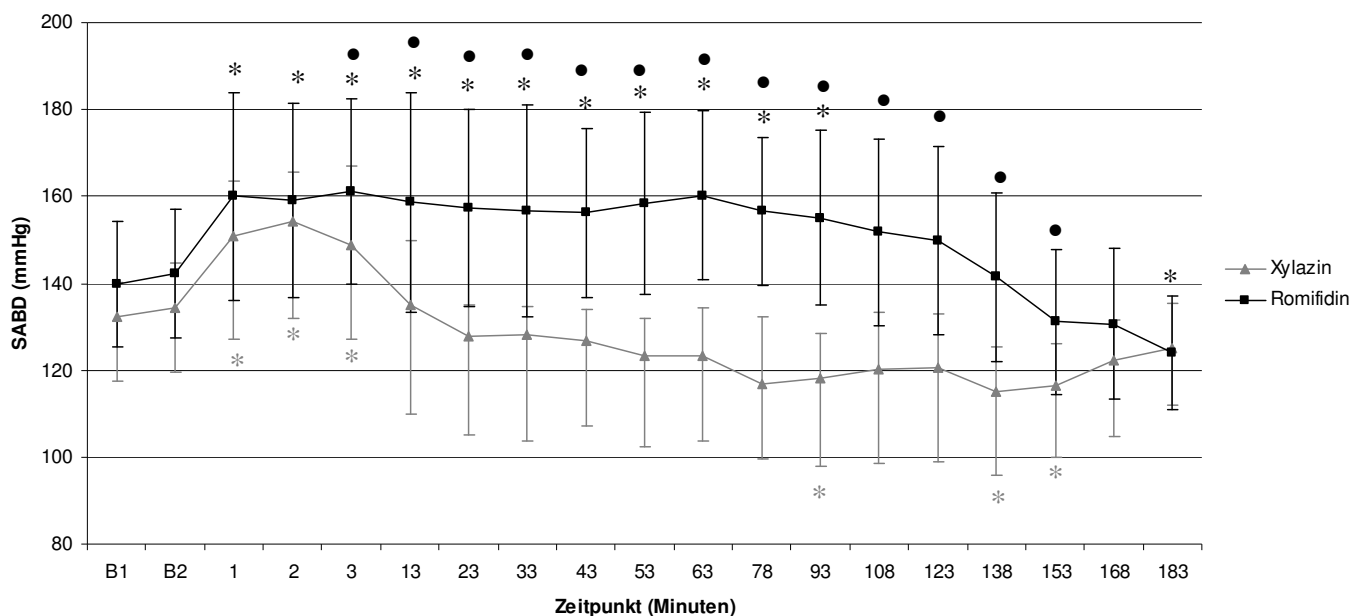


Abb.9: Systolischer arterieller Blutdruck von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschließend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der systolische arterielle Blutdruck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.6 Mittlerer arterieller Blutdruck (MABD)

Auch beim mittleren arteriellen Blutdruck war ein signifikanter Unterschied zwischen Xylazin und Romifidin erkennbar. Zu den Zeitpunkten 13 bis 138 war der mittlere arterielle Blutdruck während der Romifidin DTI signifikant höher. Nach 183 Minuten waren mit Romifidin die Werte erstmals tiefer als mit Xylazin, aber auch diesmal nicht signifikant (Abb.10).

Zu den Zeitpunkten 1 bis 3 kam es mit Xylazin zu einer signifikanten Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks im Vergleich zur Nullwertmessung. Während den Zeitpunkten 93 und 138 bis 153 entstand dann aber ein signifikantes Absinken im Vergleich zur Nullwertmessung. Mit Romifidin waren die Werte, verglichen mit der Nullwertmessung, während den Zeitpunkten 1 bis 13 und 43 bis 93 signifikant erhöht. Nach 138 bis 153 und nach 183 Minuten kam es dann zu einer signifikanten Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks im Gegensatz zur Nullwertmessung (Abb.10).

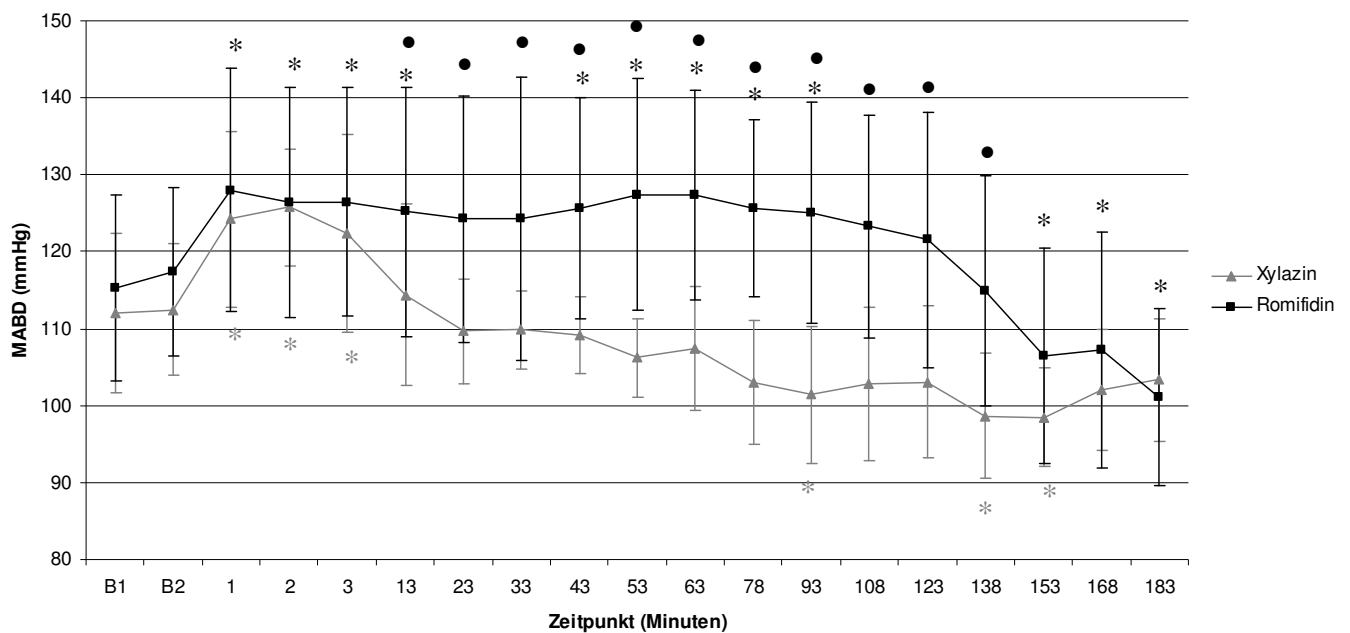


Abb.10: Mittlerer arterieller Blutdruck von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschließend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der mittlere arterielle Blutdruck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.7 Systemisch vaskulärer Widerstand (SVW)

Der systemisch vaskuläre Widerstand war mit Romifidin zu den Zeitpunkten 33 bis 138 gegenüber Xylazin signifikant erhöht (Abb.11).

Während der Xylazin-DTI war der Systemisch vaskuläre Widerstand von 3 bis 13 Minuten, im Vergleich mit der Nullwertmessung, signifikant erhöht. Auch mit Romifidin kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Werte im Vergleich zur Nullwertmessung. Diese dauerten vom Zeitpunkt 3 bis 108 an (Abb.11).

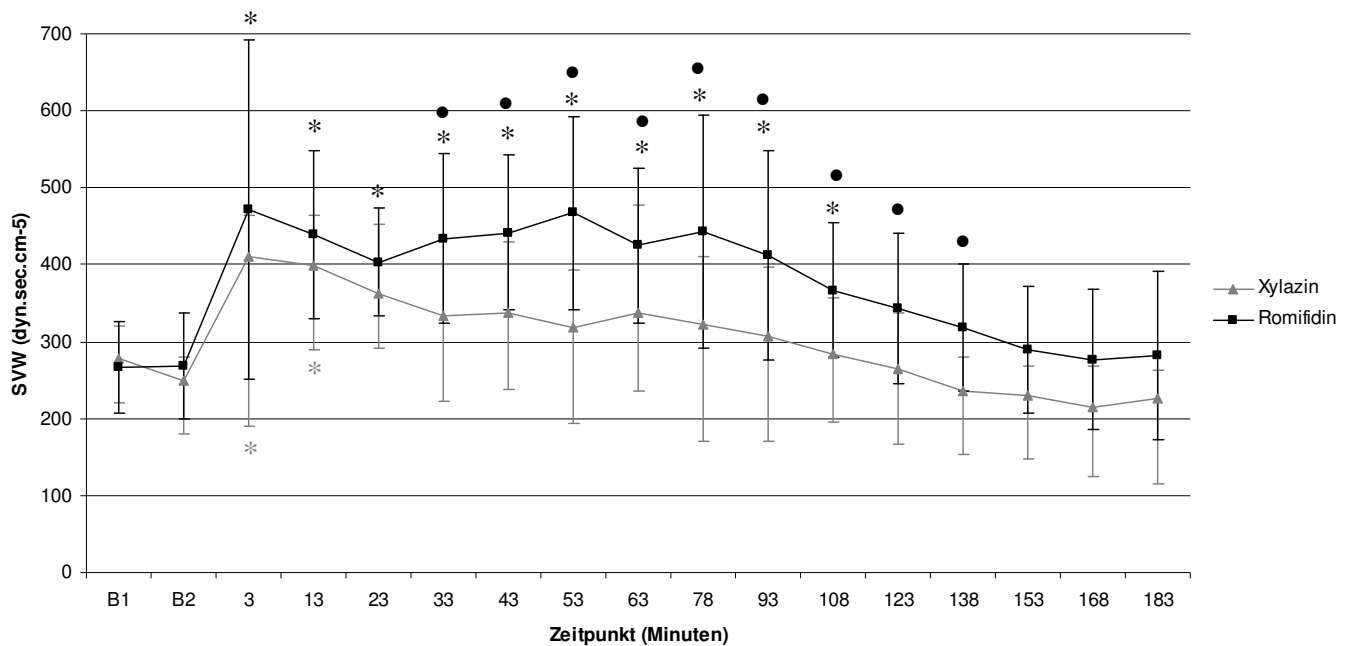


Abb.11: Systemisch vaskulärer Widerstand von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der Systemisch vaskuläre Widerstand noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.8 Pulmonalarteriendruck (PAD)

Es war nicht möglich, zu allen Zeitpunkten von allen Pferden die Werte für den Pulmonalarteriendruck zu erhalten. Daher sind nur die Angaben von fünf Pferden in die Statistik miteingeflossen. Bei der Auswertung kam es zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden $\alpha 2$ -Agonisten. Erhielten die Pferde Romifidin, hatten sie, im Gegensatz zur Xylazinapplikation während den Zeitpunkten 1 bis 123, signifikant höhere Werte. Nach 168 und 183 Minuten waren dann erstmals die Pulmonalarteriendrucke während der Xylazin-DTI höher als mit Romifidin, dies war aber nicht signifikant (Abb.12).

Im Vergleich zur Nullwertmessung entstanden mit Xylazin keine signifikanten Erhöhungen oder Absenkungen des Pulmonalarteriendrucks. Dagegen waren die Drücke mit Romifidin im Gegensatz zur Nullwertmessung von 1 bis 63 Minuten signifikant erhöht (Abb.12).

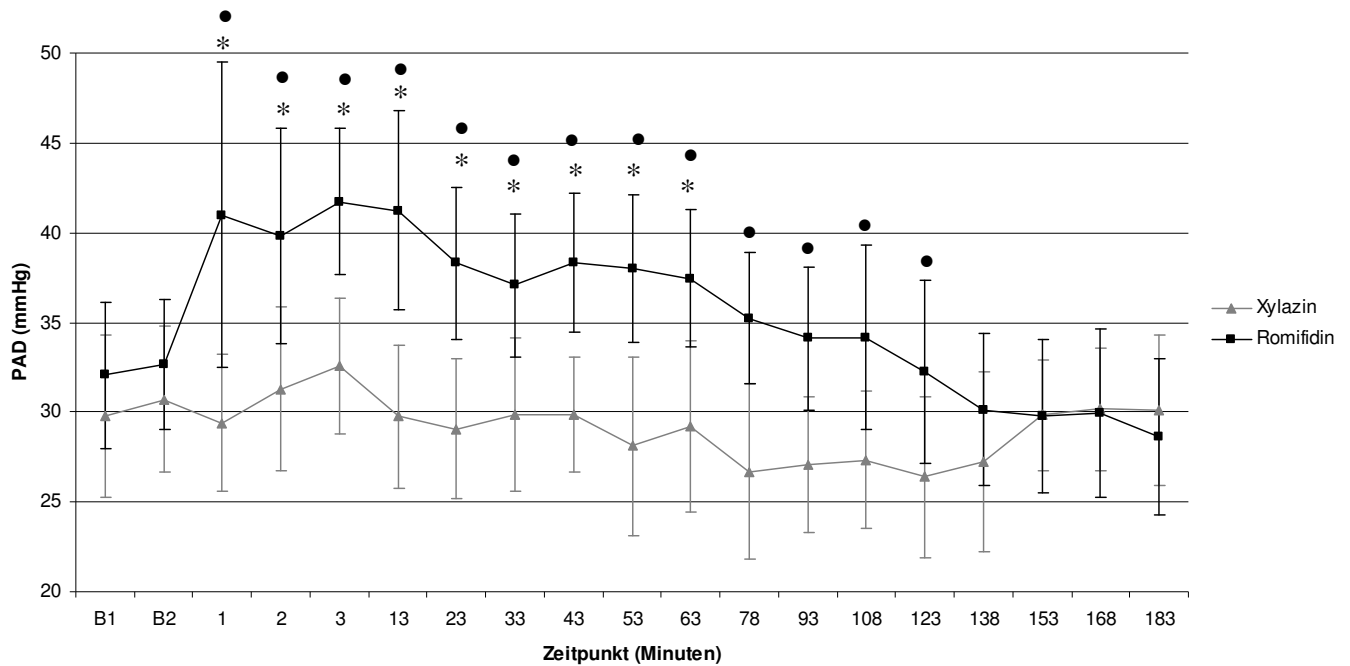


Abb.12: Pulmonalarteriendruck von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der Pulmonalarteriendruck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.9 Zentralvenöser Druck (ZVD)

Beim zentralvenösen Druck konnte zum Zeitpunkt 1 und 13 bis 123 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten festgestellt werden. Die Drücke waren in diesem Zeitraum mit Romifidin konstant höher. Nach 183 Minuten befanden sich erstmals die Werte von Xylazin oberhalb denen von Romifidin, dies war aber nicht signifikant (Abb.13).

Mit Xylazin war im Vergleich zur Nullwertmessung der zentralvenöse Blutdruck während den Zeitpunkten 2 bis 13 signifikant erhöht. Von 1 bis 13 und 43 bis 63 Minuten waren die Werte mit Romifidin im Vergleich zur Nullwertmessung signifikant höher. Dagegen kam es während den Zeitpunkten 153 bis 183, als die DTI bereits ausser Betrieb war, zu einem signifikanten Abfall der Drücke mit Romifidin gegenüber der Nullwertmessung (Abb.13).

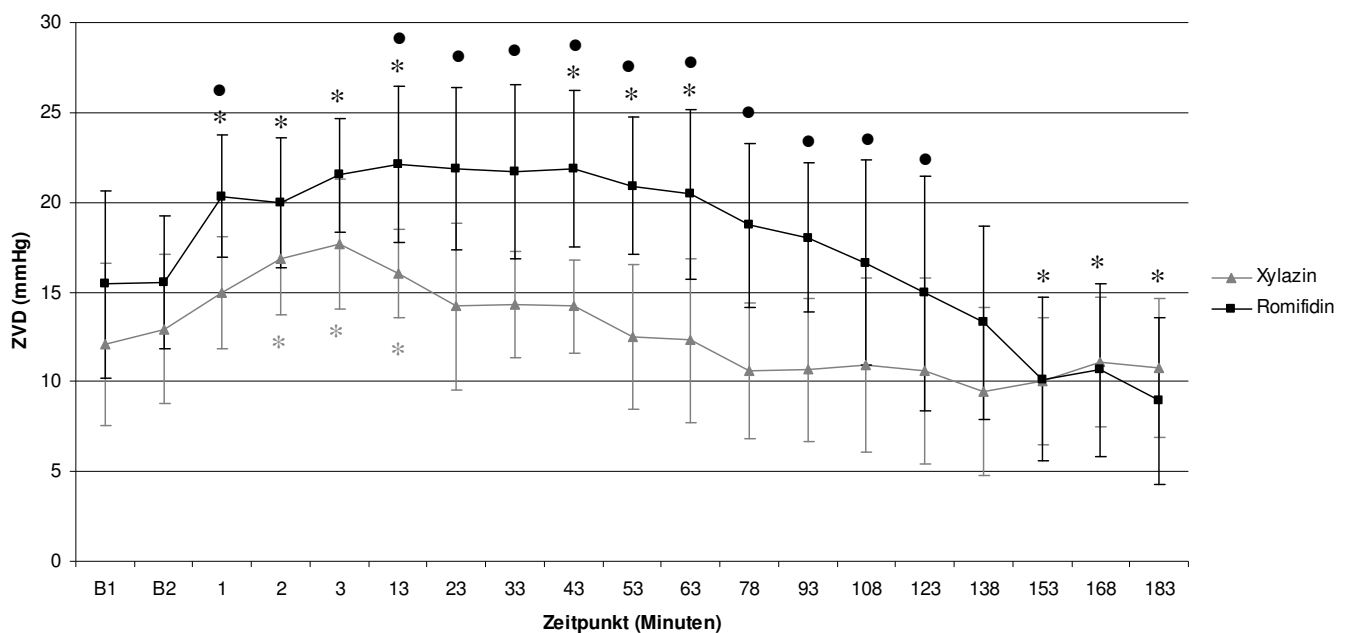


Abb.13: Zentralvenöser Druck von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurde der zentralvenöse Druck noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

* = signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zur Nullwertmessung B1

• = signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

6.2.10 Pulmonalkapillarenverschlussdruck (PKVD)

Da die Swan Ganz Katheter aus der Humanmedizin stammten, waren sie für die relativ grossen Pferde dieser Studie zu klein und somit war es nicht möglich genügend Resultate für eine aussagekräftige Statistik zu erhalten.

Tab.2: Mittelwerte der kardiovaskulären Parameter von jeweils 9 Pferden während einer Dauertropfinfusion mit Xylazin oder Romifidin. Zusätzlich sind die Standardabweichungen und die jeweiligen Höchst- und Tiefstwerte dargestellt. Die Punkte B1 und B2 stellen die Nullwertmessungen dar. Von 0 bis 3 Minuten wurde der Bolus appliziert, und anschliessend wurde über zwei Stunden, also bis zum Zeitpunkt 123 Minuten, die Dauertropfinfusion injiziert. Nach Beendigung der Infusion wurden die Parameter noch eine Stunde bis zum Zeitpunkt 183 Minuten weiter gemessen.

		B1	B2	1	2	3	13	23	33	43	53
Herzfrequenz	Xylazin	37 ± 5 (30-45)	37 ± 5 (28-44)	27 ± 4 * (23-33)	23 ± 3 * (19-29)	22 ± 3 * (17-26)	28 ± 4 * (23-37)	29 ± 5 * (24-37)	30 ± 5 * (24-38)	30 ± 4 * (24-37)	30 ± 4 * (24-38)
	Romifidin	38 ± 5 (32-48)	36 ± 6 (28-47)	24 ± 5 * (19-31)	24 ± 4 * (18-28)	22 ± 3 * (18-27)	24 ± 5 * (19-32)	24 ± 5 * (19-34)	25 ± 7 * (18-37)	26 ± 6 * (20-38)	27 ± 6 * (21-38)
Herzauswurf	Xylazin	29.1 ± 4.07 (26.3-39.6)	32.2 ± 4.43 (26.7-38.7)			20.7 ± 2.8 * (14.7-23.1)	20 ± 2.37 * (16.5-24.6)	22.4 ± 6.35 * (16.5-33.9)	23.8 ± 5.42 * (17.6-36.6)	24 ± 6.46 * (14.9-32.1)	24.6 ± 5.36 * (16.8-33.3)
	Romifidin	31 ± 6.16 (24.9-41.7)	31.7 ± 7.18 (23-45.3)			19.7 ± 4.9 * (11.1-25.2)	19.4 ± 3.5 * (14.4-24.9)	20.8 ± 4 * (15-27)	19.9 ± 4.22 * (15.3-27.6)	19.3 ± 3.33 * (12.9-25.5)	19.6 ± 4.95 * (11.1-27)
Schlagvolumen	Xylazin	0.79 ± 0.13 (0.61-1.02)	0.88 ± 0.12 (0.71-1.05)			0.95 ± 0.16 (0.74-1.26)	0.72 ± 0.13 (0.46-0.88)	0.78 ± 0.25 (0.52-1.18)	0.82 ± 0.21 (0.53-1.11)	0.85 ± 0.31 (0.48-1.25)	0.83 ± 0.23 (0.58-1.08)
	Romifidin	0.83 ± 0.16 (0.52-1.07)	0.88 ± 0.18 (0.56-1.16)			0.94 ± 0.29 (0.41-1.23)	0.85 ± 0.26 (0.45-1.31)	0.88 ± 0.2 (0.44-1.11)	0.83 ± 0.29 (0.41-1.22)	0.78 ± 0.2 (0.34-0.98)	0.78 ± 0.27 (0.29-1.29)
Diastolischer arterieller Blutdruck	Xylazin	93 ± 12.29 (70.6-109.5)	92.5 ± 9.66 (73.7-101.8)	107.2 ± 11.26 * (93.4-128.3)	110 ± 7.04 * (100.4-122)	107.8 ± 12.81 * (93.8-137.4)	97.3 ± 11.38 (83.2-117.9)	94.6 ± 7.02 (86.9-107.6)	94.8 ± 4.63 (90.2-102.5)	93.6 ± 4.36 (87.1-101.2)	91 ± 4.26 (85.9-97.6)
	Romifidin	95.4 ± 10.11 (77.5-114.8)	97.8 ± 8.97 (83.9-115)	110.7 ± 14.14 * (89.7-139.3)	110.6 ± 13.81 * (88.2-140.6)	109.8 ± 14.19 * (90-137.5)	106.2 ± 14.96 * (86.2-139.3)	105 ± 14.08 * (87.9-136.6)	104.7 ± 16.06 * (83.7-139.6)	104.9 ± 13.41 * (91.6-133.4)	106.5 ± 13.28 * (86.9-136.4)
Systolischer arterieller Blutdruck	Xylazin	132.2 ± 7.87 (116.3-141.6)	134.3 ± 10.44 (110.9-147.7)	151 ± 12.61 * (136.5-179)	154.3 ± 11.23 * (136.8-173.1)	148.7 ± 18.18 * (123.1-190.5)	135.1 ± 14.61 (122.2-168.6)	127.8 ± 7.16 (115.8-139.6)	128 ± 6.51 (118-139.2)	126.7 ± 7.34 (112.9-133.8)	123.2 ± 8.82 (107.6-135.1)
	Romifidin	139.8 ± 14.56 (120.5-168.9)	142.3 ± 14.85 (124.7-169.7)	160 ± 24.01 * (127.7-210.4)	159.1 ± 22.48 * (126-208)	161.1 ± 21.38 * (131.5-210.4)	158.6 ± 25.23 * (125.7-210.5)	157.3 ± 22.72 * (126.7-202.2)	156.7 ± 24.46 * (123.5-208.8)	156.3 ± 19.43 * (133.8-197.9)	158.3 ± 20.94 * (130.6-205.4)
Mittlerer arterieller Blutdruck	Xylazin	112 ± 10.35 (92.4-126.6)	112.5 ± 8.58 (94.6-121.3)	124.2 ± 11.46 * (114.7-149.4)	125.8 ± 7.59 * (117-137.7)	122.4 ± 12.87 * (109.5-154.1)	114.4 ± 11.84 (100.7-137.4)	109.6 ± 6.85 (103.2-120.4)	109.8 ± 5.07 (104-119.3)	109.2 ± 5.01 (99.9-115.6)	106.2 ± 5.01 (98.8-112.8)
	Romifidin	115.3 ± 12.02 (93.7-135.9)	117.4 ± 10.93 (100.6-135.9)	128 ± 15.79 * (102.1-157.9)	126.4 ± 14.96 * (102.9-159.6)	126.5 ± 14.86 * (105.3-159.4)	125.2 ± 16.19 * (103-160.8)	124.3 ± 16 (103.8-158.6)	124.3 ± 18.49 (100.2-164.9)	125.7 ± 14.39 * (110.1-157.2)	127.4 ± 15.01 * (107.6-163)
Systemisch vaskulärer Widerstand	Xylazin	279 ± 42 (189.5-318.7)	250.2 ± 29.26 (211.6-296.9)			409.7 ± 54.73 * (345.6-494.1)	399.3 ± 64.07 * (289.8-471.3)	362.5 ± 89.91 (207-466.9)	333.3 ± 67.74 (211.6-448.6)	337.6 ± 91.25 (233.9-492.9)	319.1 ± 73.9 (227.5-445.2)
	Romifidin	266.2 ± 59.22 (179.7-352.1)	269.3 ± 69.02 (172.7-369.7)			471.3 ± 220.75 * (307-998.9)	439.5 ± 109.83 * (289.1-640.9)	403.5 ± 70.42 * (299.2-535.5)	433.7 ± 110.37 * (258-607.1)	441.6 ± 100.32 * (281.1-627.6)	467.8 ± 125.74 * (328.9-727.9)
Pulmonalarteriendruck	Xylazin	29.8 ± 4.52 (24.1-37.2)	30.7 ± 4.06 (25.3-36.6)	29.4 ± 3.84 (26-34.2)	31.3 ± 4.59 (25.7-35.4)	32.6 ± 3.81 (27.3-36.9)	29.8 ± 3.98 (24.5-34.9)	29.1 ± 3.9 (23.5-34.6)	29.9 ± 4.26 (23.5-35.6)	29.9 ± 3.21 (25-35.4)	28.1 ± 4.97 (20.7-36.8)
	Romifidin	32 ± 4.06 (27.3-39)	32.7 ± 3.6 (28.5-38.7)	41 ± 8.49 * (35.9-53.7)	39.8 ± 6 * (35-48.6)	41.7 ± 4.09 * (35.9-48.5)	41.2 ± 5.52 * (35.6-52)	38.3 ± 4.26 * (32.9-43.9)	37.1 ± 3.98 * (32.2-42.6)	38.3 ± 3.84 * (32.8-43.8)	38 ± 4.1 * (33-43.3)
Zentralvenöser Blutdruck	Xylazin	12.1 ± 4.52 (5-17.9)	12.9 ± 4.17 (7.2-18.9)	15 ± 3.13 (11.2-20.6)	16.9 ± 3.19 * (12.6-22.1)	17.7 ± 3.61 * (12.9-22.9)	16 ± 2.47 * (11.6-18.8)	14.2 ± 4.65 (6.9-23.9)	14.3 ± 2.93 (8.5-18.8)	14.2 ± 2.59 (8.1-17.4)	12.5 ± 3.99 (4.5-18.6)
	Romifidin	15.4 ± 5.22 (10.1-23.6)	15.5 ± 3.72 (10.4-22.6)	20.3 ± 3.43 * (15.5-26.9)	20 ± 3.59 * (15.6-27.1)	21.5 ± 3.18 * (18.3-28.2)	22.1 ± 4.33 * (17-31.3)	21.8 ± 4.54 (17.7-32.2)	21.7 ± 4.87 (16.8-32.8)	21.9 ± 4.39 * (16.9-31.6)	20.9 ± 3.83 * (17.3-28.7)

		63	78	93	108	123	138	153	168	183
Herzfrequenz	Xylazin	30 ± 4 * (24-37)	31 ± 4 * (24-39)	32 ± 5 * (23-42)	32 ± 4 * (25-40)	32 ± 5 * (24-42)	35 ± 4 (30-44)	38 ± 4 (34-44)	38 ± 5 (31-47)	40 ± 6 (28-48)
	Romifidin	28 ± 5 * (21-38)	28 ± 6 * (22-39)	28 ± 5 * (21-37)	29 ± 5 * (22-38)	29 ± 5 * (21-39)	30 ± 5 * (22-41)	32 ± 5 * (22-41)	34 ± 6 * (25-45)	34 ± 7 * (24-48)
Herzauswurf	Xylazin	25.5 ± 8.53 * (12.3-38.1)	24.3 ± 5.71 * (17.1-33)	24.9 ± 4.78 * (16.6-30.6)	27.2 ± 5.48 * (19.9-33.9)	27.4 ± 5.71 (21-37.5)	30.8 ± 4.82 (25.8-40.2)	31.3 ± 4.79 (24.2-39.3)	35.5 ± 8.4 (22.5-49.5)	33.4 ± 4.1 (28.2-40.2)
	Romifidin	21.7 ± 6.06 * (15.9-31.8)	20.9 ± 5.46 * (10.8-28.8)	22.5 ± 6.36 * (13.8-34.8)	24.1 ± 5.17 * (14.7-30.2)	26.2 ± 6.61 (15-38.5)	26.9 ± 6.73 (18.3-35.8)	28.2 ± 6.44 (17.1-38.3)	29.6 ± 6.2 (16.4-38.4)	29 ± 9.13 (14.4-44.7)
Schlagvolumen	Xylazin	0.87 ± 0.36 (0.44-1.59)	0.79 ± 0.21 (0.57-1.1)	0.79±0.19 (0.5-1.13)	0.87 ± 0.23 (0.5-1.18)	0.95 ± 0.25 (0.56-1.26)	0.9 ± 0.16 (0.59-1.07)	0.82 ± 0.14 (0.61-0.98)	0.94 ± 0.21 (0.56-1.21)	0.85 ± 0.16 (0.63-1.19)
	Romifidin	0.81 ± 0.29 (0.42-1.37)	0.79 ± 0.29 (0.28-1.31)	0.84 ± 0.27 (0.37-1.2)	0.88 ± 0.27 (0.39-1.26)	0.96 ± 0.33 (0.38-1.54)	0.96 ± 0.35 (0.45-1.45)	0.91 ± 0.24 (0.42-1.14)	0.91 ± 0.24 (0.36-1.15)	0.88 ± 0.27 (0.3-1.18)
Diastolischer arterieller Blutdruck	Xylazin	91.6 ± 7 (78.6-99.4)	88.6 ± 7.64 (79.5-101.8)	86.9 ± 9 (72.8-100.5)	88.8 ± 10.07 (77.8-104.1)	88.3 ± 9.26 (75.6-104.5)	83.7 ± 8.25 (72.4-95.9)	82.2 ± 5.93 * (71.5-92.3)	83.9 ± 8.77 (66.1-97)	84.4 ± 8.3 (64.6-92.6)
	Romifidin	108 ± 13.73 * (89-130.8)	105.2 ± 10.54 * (91-123.9)	104.3 ± 13.51 (83.1-129.4)	102.7 ± 13.33 (85.1-120.6)	101.3 ± 16.28 (76-123)	94.8 ± 13.43 (76.6-112.4)	87.2 ± 12.56 (67.9-101.4)	88.1 ± 13.58 (69-107.1)	82.6 ± 10.32 * (67.1-93.7)
Systolischer arterieller Blutdruck	Xylazin	123.2 ± 11.34 (108.4-139.4)	120.34 ± 11.99 (109-140.6)	118.1 ± 10.52 * (108.7-136)	120.1 ± 13.25 (105.4-141.2)	120.6 ± 12.48 (106.3-139.7)	115.1 ± 10.16 * (102.3-129.1)	116.5 ± 9.47 * (105.9-134.7)	122.2 ± 9.42 (107-137.1)	125.1 ± 10.27 (113-139.4)
	Romifidin	160.2 ± 19.35 * (132.1-193.9)	156.5 ± 17.1 * (131.8-180.3)	155.1 ± 20.21 * (124.3-188.5)	151.8 ± 21.43 (117.9-174.4)	149.8 ± 21.69 (116.1-169.1)	141.4 ± 19.36 (109.9-161.1)	131.2 ± 16.68 (107.2-148)	130.6 ± 17.31 (102.2-146.1)	124 ± 12.98 * (102.6-140.7)
Mittlerer arterieller Blutdruck	Xylazin	107.3 ± 8.06 (95.1-119.2)	103 ± 8.04 (94.5-118.6)	101.4 ± 8.87 * (90.5-117.1)	102.8 ± 10.03 (92.5-120)	103.1 ± 9.81 (90.8-119.8)	98.6 ± 8.18 * (87.1-111.6)	98.5 ± 6.38 * (88.4-107.6)	102 ± 7.83 (86.1-114.7)	103.4 ± 7.92 (86.9-113.8)
	Romifidin	127.4 ± 13.64 * (108.2-155.3)	125.7 ± 11.51 * (109.7-147.6)	125.1 ± 14.45 * (101.4-153.2)	123.3 ± 14.56 (103.8-143.3)	121.6 ± 16.62 (94.2-139.8)	114.9 ± 14.93 * (95-134.2)	106.4 ± 14.07 * (86-121)	107.2 ± 15.29 (84.6-125.4)	101.2 ± 11.51 * (85.2-112.6)
Systemisch vaskulärer Widerstand	Xylazin	336.6 ± 141.03 (180.6-651.7)	321.9 ± 88.47 (223.3-473)	306.1 ± 90.42 (213.3-482.9)	282.9 ± 74.15 (201.6-388.7)	265 ± 72.28 (173-387)	236.6 ± 43.55 (174.3-316.6)	230.9 ± 37.34 (180.6-289.9)	215.3 ± 54.04 (140.1-322.5)	225.3 ± 38 (180.9-289.9)
	Romifidin	425.4 ± 100.53 * (225.4-518.3)	442.7 ± 151.91 * (266.4-755.6)	412.3 ± 136 * (212.2-639.9)	367.1 ± 87.61 * (275.1-564.4)	343.5 ± 97.65 (219.4-556.3)	318.5 ± 82.93 (225.1-430.2)	289 ± 82.34 (171.1-435.1)	277.1 ± 90.49 (164-469.7)	282.4 ± 109.39 (146.2-516.7)
Pulmonal-arteriendruck	Xylazin	29.2 ± 4.77 (20-36.1)	26.7 ± 4.9 (19.5-35.3)	27.1 ± 3.78 (21-34.7)	27.3 ± 3.83 (22.2-34.2)	26.4 ± 4.5 (19.4-35)	27.2 ± 5 (20.2-35.3)	29.8 ± 3.09 (26.7-36)	30.2 ± 3.4 (25.7-35.2)	30.1 ± 4.21 (25.2-23.6)
	Romifidin	37.4 ± 3.8 * (33.2-42.8)	35.2 ± 3.64 (29.7-39.6)	34.1 ± 3.97 (28.4-39.4)	34.2 ± 5.11 (25.1-38.5)	32.2 ± 5.09 (23.8-37.9)	30.2 ± 4.23 (22-34)	29.8 ± 4.26 (22.1-36.1)	30 ± 4.69 (20.4-37.1)	28.6 ± 4.36 (20.5-34.5)
Zentralvenöser Blutdruck	Xylazin	12.3 ± 4.55 (4.7-19)	10.6 ± 3.79 (5.1-17.5)	10.6 ± 3.95 (4-16.8)	10.9 ± 4.85 (3-17.6)	10.6 ± 5.18 (3.5-18.2)	9.4 ± 4.68 (2.9-17.1)	10 ± 3.57 (5-14.1)	11.1 ± 3.6 (6.4-15.9)	10.8 ± 3.89 (3.7-15.6)
	Romifidin	20.4 ± 4.75 * (13.3-26.8)	18.7 ± 4.56 (10-24)	18 ± 4.15 (11.7-22.8)	16.6 ± 5.73 (6.6-22.6)	14.9 ± 6.54 (6.6-21.4)	13.3 ± 5.39 (5.1-22.1)	10.1 ± 4.58 * (2.6-16)	10.6 ± 4.78 * (2.5-18)	8.9 ± 4.66 * (2.1-17.5)

* = signifikanter Unterschied (p<0.05) zur Nullwertmessung B1

7. Diskussion

In der Pferdepraxis sind chirurgische Eingriffe im Stehen, auf Grund der noch immer sehr hohen Sterberate in der Pferdeanästhesie im Vergleich zur Human- oder Kleintiermedizin, wenn möglich, solchen im Liegen vorzuziehen (Johnston et al. 2002). Die DTI mit $\alpha 2$ -Agonisten, kombiniert mit zusätzlichen Analgetika und einer Lokalanästhesie, stellt eine geeignete Alternative zu operativen Eingriffen im Liegen dar. Mit einer solchen konstanten Infusionsrate werden auch gleich bleibende Plasmaspiegel der Sedativa erreicht, wohingegen bei repetitiven Bolusadministrationen starke Fluktuationen der Plasmaspiegel vorherrschen. Ebenso fallen die gefürchteten unerwünschten Nebeneffekte der $\alpha 2$ -Agonisten in einer DTI viel geringer aus, da im gesamten eine geringere Dosis als bei der Bolusapplikation benötigt wird (Solano et al. 2009).

In der vorliegenden Studie wurden die kardiopulmonären Nebenwirkungen von Romifidin und Xylazin miteinander verglichen. Es wurden auch die Wirkungen der einzelnen Medikamente, im Vergleich zur Nullwertmessung bestimmt. Romifidin und Xylazin wurden gewählt, da sie zu den zugelassenen $\alpha 2$ -Agonisten bei den Pferden zählen. Des Weiteren erhofft man sich mit Romifidin eine geringere Ataxie und mit Xylazin mildere Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf, im Vergleich zu anderen $\alpha 2$ -Agonisten. Als initialen Bolus bei Romifidin haben wir 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und bei Xylazin 1 mg/kg gewählt, da diese gemäss einer Studie von England et al. (1992) als equipotent gelten. Darauf folgend kam eine konstante Infusionsrate von 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ für Romifidin und 0.69 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ für Xylazin, welche bei Ringer et al. (2011b) und Ringer et al. (2011a) zu konstanten Plasmakonzentrationen und Sedation führte. Das Hinzufügen von Butorphanol als zusätzliches Analgetika in einer Dosierung von 18 mcg/kg führte weder mit Romifidin noch bei einer DTI mit Xylazin zu einer Dosisreduktion der $\alpha 2$ -Agonisten. Mit Xylazin kam es gar zum Umfallen von fünf Pferden und bei 4 Pferden war die Sedation ungenügend (Ringer et al. 2011a; Ringer et al. 2011b).

Die für $\alpha 2$ -Agonisten typischen kardiopulmonären Nebenwirkungen fielen während den DTIen mit Romifidin durchgehend bei allen Parametern, ausser dem paCO_2 und dem Schlagvolumen, schwerwiegender aus und hielten auch länger an als jene, welche durch Xylazin ausgelöst wurden. Dass die Wirkdauer von Romifidin gegenüber Xylazin in equipotenten Dosen länger anhält, wurde auch schon in den klinischen Studien von England et al. (1992), Christovão et al. (2006) und Nannarone et al. (2007) festgestellt. Ein Grund für die längere Wirkung von Romifidin liegt wahrscheinlich darin, dass es in

die Erythrozyten aufgenommen wird und anschliessend langsam wieder ins Blut abgegeben wird (Romagnoli et al. 2010). Bis anhin existieren aber keine Studien, welche die kardiopulmonären Nebenwirkungen von Romifidin und Xylazin direkt miteinander vergleichen. Einzig in den Studien von England et al. (1992) und Nannarone et al. (2007) wurde die Herzfrequenz von Romifidin und Xylazin in equipotenten Dosen einander gegenübergestellt. Dabei stellten sie fest, dass Xylazin geringere Auswirkungen auf die Herzfrequenz verursacht als Romifidin.

Während der gesamten Infusionsdauer kam es mit Xylazin und Romifidin zu einem signifikanten Absinken der Herzfrequenz. Auch andere Autoren haben festgestellt, dass schon die Applikation von geringen Dosen von α_2 -Agonisten zu einer Bradykardie führt (Wintzer et al. 1985; Clarke 1988; Bryant 1992). Die beiden Hauptursachen der tiefen Herzfrequenz sind im verminderten Sympathikustonus und im erhöhten peripheren Widerstand, welcher zur physiologischen Barorezeptor induzierten Reflexbradykardie führt, zu finden (Muir & Piper 1977; Schmeling et al. 1991; Autron de Morais & Muir 1995).

Bereits nach einer Minute, nachdem ein Drittel der Bolusdosis appliziert wurde, war die Herzfrequenz, im Vergleich zur Basismessung, bei beiden α_2 -Agonisten signifikant erniedrigt. Die Werte erreichten bei beiden Medikamenten in den ersten drei Minuten während der Bolusapplikation ihren Tiefstpunkt. Auch in einer Studie mit Medetomidin DTIen war die Bradykardie jeweils in den ersten fünf Minuten direkt nach Bolusapplikation am ausgeprägtesten (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999). Die signifikante Bradykardie dauerte mit Romifidin im Vergleich zu Xylazin länger an. Auch England et al. (1992) konnten feststellen, dass ein Xylazinbolus (1 mg/kg), im Vergleich zu einer equipotenten Menge Romifidin (80 μ g/kg), eine kürzer andauernde Bradykardie verursacht. Ebenso kam es bei Nannarone et al. (2007) mit einem Romifidinbolus von 40 μ g/kg zu einem längeren Absinken der durchschnittlichen Herzfrequenz, im Vergleich zu einem Xylazinbolus von 0.5 mg/kg.

In der Studie von Bettschart-Wolfensberger et al. (1999) mit Medetomidin DTIen kam es bereits nach 10 minütiger Infusionsdauer wieder zu einer Normalisierung der Herzfrequenzen. Die Frequenzen während der Xylazin DTI hingegen waren erst nach Abschalten der Infusion nicht mehr signifikant erniedrigt gegenüber den Nullwertmessungen. Beim Romifidin war dies nicht der Fall, und die Herzschläge blieben bis zur letzten Messung, also eine Stunde nach Abschalten der konstanten Infusion, noch immer signifikant tief im Vergleich zur Nullwertmessung. Dies liegt wahrscheinlich an der, wie be-

reits oben erwähnten, längeren Eliminationszeit von Romifidin gegenüber anderen $\alpha 2$ -Agonisten. Die sehr frühe Stabilisierung der Herzfrequenzen in der Studie von Bett-schart-Wolfensberger et al. (1999) könnte auch daran liegen, dass Ponies für die Mes-sungen verwendet wurden. Diese haben generell höhere Herzfrequenzen als Gross-pferde und sind vielleicht auch weniger anfällig auf die durch $\alpha 2$ -Agonisten ausgelöste Bradykardie.

Wurde Romifidin als Bolus verabreicht, kam es bis 25 Minuten nach intravenöser Appli-kation von 40 $\mu\text{g/kg}$ zu einer signifikanten Erniedrigung der Herzfrequenz im Vergleich zur Nullwertmessung (Buhl et al. 2007). Wurde 80 $\mu\text{g/kg}$ Romifidin intravenös verab-reicht, blieben die Werte gar für 45 Minuten signifikant tief (Clarke et al. 1991). Bei Freeman et al. (2002) war keine Bradykardie feststellbar, nachdem ein intravenöser Romifidin Bolus von 80 $\mu\text{g/kg}$ appliziert wurde. Injizierte man 100 $\mu\text{g/kg}$ Romifidin, kam es erst nach 75 Minuten wieder zu Herzfrequenzen, welche im Vergleich zur Nullwert-messung nicht mehr signifikant verändert waren (DeRossi et al. 2009). Auch in der Studie von Wagner et al. (1991) konnte festgestellt werden, dass die Dauer der durch $\alpha 2$ -Agonisten ausgelösten Bradykardie dosisabhängig ist. Dies erklärt auch, warum die Bradykardie bei der DTI, im Vergleich zur Bolusapplikation länger anhielt, denn bei der DTI kommt es länger zu höheren Plasmakonzentrationen der $\alpha 2$ -Agonisten als nach einer Bolusadministration.

Yamashita et al. (2000) konnten nach 1 mg/kg Xylazingabe keine signifikanten Verän-derungen der Herzfrequenzen feststellen. In der Studie von Wagner et al. (1991) kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der Herzfrequenzen nach Injektion von 1.1 mg/kg Xylazin von 5 bis 15 Minuten. Auch bei Kerr et al. (1972) kam es nach verschie-denen Dosen Xylazin zu signifikanten Bradykardien, welche bis zu 45 Minuten anhiel-ten.

Erstaunlicherweise kam es bei Freeman et al. (2002) nach einer intravenösen Romifi-dinapplikation von 80 $\mu\text{g/kg}$ und bei Yamashita et al. (2000) nach der Injektion von 1 mg/kg Xylazin zu keinem signifikanten Absinken der Herzfrequenz. Eine Ursache dafür könnte sein, dass sich die Pferde vor der Medikamentenapplikation aufregten, und es dadurch zu erhöhten endogenen Katecholamin Spiegeln kam, welche mit dem Wir-kungsmechanismus der $\alpha 2$ -Agonisten interferierten (England et al. 1996). Dies könnte zutreffen, da bei Freeman et al. (2002) die Nullwertmessungen von 38 bis 52 reichten und in der Studie von Yamashita et al. (2000) von 36.2 bis 40.4, was im Vergleich zu den Durchschnittswerten 34 ± 3 (Schwarzwald et al. 2009) eher als hoch zu beurteilen

ist. Eine andere Erklärung könnte aber auch sein, dass es wegen der zu geringen Anzahl Pferde zu keinen statistisch signifikanten Änderungen gekommen ist.

Genau wie in der Studie von Bettschart-Wolfensberger et al. (1999) kam es bei Yamashita et al. (2000) nach einer Bolusapplikation von 5 µg/kg und 7.5 µg/kg Medetomidin auch nur bei der ersten Messung nach fünf Minuten zu einer signifikanten Bradykardie. Verabreichte er eine Dosis von 10 µg/kg blieb ein signifikantes Absinken der Herzfrequenz sogar aus. Nach einer Injektion von 4 µg/kg Medetomidin kam es bei Bueno et al. (1999) ebenfalls zu keinen signifikanten Änderungen der Herzfrequenz. Vielleicht waren auch hier die Pferde vor der Medikamentenapplikation aufgeregt, und die Frequenzen waren aus diesem Grund höher oder der Einfluss von Medetomidin auf die Herzfrequenz ist milder als jener von Romifidin und Xylazin. In zwei Studien von Bryant et al. (1996) und Bryant et al. (1998) war nach der intravenösen Injektion von 5 µg/kg Medetomidin nur in den ersten zwei Minuten ein signifikantes Absinken der Herzfrequenz feststellbar.

Mit beiden α_2 -Agonisten kam es zu einer signifikanten Reduktion des Herzauswurfs. Noch während der DTI normalisierte sich dieser aber wieder. Mit Romifidin waren die Werte im Vergleich zu Xylazin während der gesamten Studiendauer signifikant tiefer. Der Herzauswurf stellt das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz dar. Das Schlagvolumen wiederum ist abhängig von der Vorlast, der Kontraktilität des Herzmuskels und der Nachlast. Somit kann der Herzauswurf durch eine tiefe Herzfrequenz, reduzierte Vorlast, verminderte Kontraktilität des Herzmuskels oder eine erhöhte Nachlast gesenkt werden. Alle diese Faktoren wurden bei den α_2 -Agonisten als mögliche Ursachen für den reduzierten Herzauswurf untersucht.

Vergleicht man dies nun mit den Resultaten in dieser Studie ist das Absinken des Herzauswurfes aufgrund einer verminderten Vorlast unwahrscheinlich. Denn durch die Erhöhung des zentralvenösen Druckes und des systemisch vaskulären Widerstandes, Parameter welche bei beiden Medikamenten signifikant erhöht waren, kam es zu einer Zunahme der Vorlast.

Verschiedene Hypothesen, dass α_2 -Agonisten die Kontraktilität des Myokards herabsetzen sollen, bestehen. Murrell & Hellebrekers (2005) beschreiben in ihrem Review über die kardiovaskulären Eigenschaften von Medetomidin und Dexmedetomidin bei Hunden, dass die α_2 -Agonisten einen direkten depressiven Effekt auf das Myokard haben könnten oder dass das Myokard auf Grund der koronaren Vasokonstriktion durch

α 2-Agonisten seinen Sauerstoffbedarf nicht decken kann und es so zu kardialen Dysfunktionen kommen kann. In Studien mit isolierten Hundeherzen normalisierte sich die Funktion des Myokards nach der Gabe von Atipamezol aber wieder. Dies spricht dafür, dass die Depression des Myokards nicht wegen Myokard schwächenden Faktoren, welche durch α 2-Agonisten ausgeschüttet werden, entstehen kann, sondern der Reduktion im Herzauswurf eine andere Ursache zugrunde liegen muss. Des Weiteren kam sie zum Schluss, dass es noch immer sehr schwierig ist festzustellen, ob eine Dexmedetomidin induzierte koronare Vasokonstriktion zu einer myokardialen Hypoxie und folglich zu einem reduzierten Herzauswurf führt. Denn trotz des erhöhten vaskulären Widerstand und/ oder Nachlast durch α 2-Agonisten, welche zu vermehrter Herzarbeit führen, scheinen α 2-Agonisten den myokardialen Sauerstoffbedarf zu reduzieren (Murrell & Hellebrekers 2005). Um aber genauere Aussagen darüber machen zu können, werden noch weitere Studien benötigt.

Bei Pferden gibt es dazu noch keine Studien, die uns erlauben würden zu beurteilen, wie sich dies bei dieser Spezies genau verhält. Ebenfalls müsste beim Pferd untersucht werden, wie sich die Herzfrequenz, Herzauswurf und der periphere Widerstand nach α 2-Agonisten Gabe verhält, wenn es sich um kranke Patienten handelt. Die Techniken die in unserer Studie verwendet wurden, erlauben uns leider auch keine Aussagen über die Kontraktilität des Myokards während den DTI's zu machen.

Bei beiden α 2-Agonisten konnten wir bereits von der ersten Messung an einen signifikanten Abfall beim Herzauswurf zusammen mit einem Anstieg des systemisch vaskulären Widerstandes feststellen. Mit Romifidin war der systemisch vaskuläre Widerstand so lange signifikant erhöht, wie der Herzauswurf signifikant reduziert war. Beim Xylazin hingegen war der systemisch vaskuläre Widerstand nur in den ersten 13 Minuten erhöht, wohingegen der Herzauswurf 108 Minuten signifikant erniedrigt blieb. Was dafür spricht, dass ein erhöhter systemischer vaskulärer Widerstand alleine nicht zu einem so starken Absinken des Herzauswurfs führt.

Bei Freeman et al. (2002) kam es gar zu keiner Erhöhung des systemisch vaskulären Widerstandes nach einer Romifidin Applikation von 80 μ g/kg obwohl der Herzauswurf bis zur Messung nach 30 Minuten signifikant tief war. Bei Yamashita et al. (2000) kam es zu einem Anstieg des systemischen vaskulären Widerstands, dieser dauerte aber nicht so lange wie die Reduktion im Herzauswurf anhielt. Während Medetomidin DTI dauerte die Erhöhung des systemisch vaskulären Widerstandes genau solange an, wie eine Reduktion im Herzauswurf feststellbar war (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999).

Auch bei der intravenösen Applikation von 1.1 mg/kg Xylazin in der Studie von Wagner et al. (1991) dauerte die Änderung dieser beiden Parameter genau gleich lange an.

Das Schlagvolumen, welches definiert ist als Herzauswurf über Herzfrequenz, wies in dieser Versuchsreihe keine signifikanten Veränderungen auf. Wahrscheinlich konnte das Herz mit seinen autoregulatorischen Fähigkeiten, welche mit dem Frank Starling Mechanismus beschrieben werden, ein adäquates Schlagvolumen beibehalten. Denn auf einen zunehmenden enddiastolischen Druck, welcher zu einer vermehrten Dehnung des Myokards führt, reagiert das Herz mit einer Zunahme des Schlagvolumens durch verstärkte Kontraktion. Wird dem abfließenden Blut ein erhöhter Widerstand entgegengesetzt, so nimmt die Kammerfüllung in mehreren Stufen zu, und das Herz pumpt trotz erhöhter Nachlast ebensoviel Blut wie vorher durch den Körper. Bis zu einem gewissen Grad kann das Herz so eine Erhöhung der Nachlast kompensieren und ein adäquates Schlagvolumen beibehalten. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass der Herzauswurf bei einem gesunden Hundeherz trotz erhöhter Nachlast beibehalten werden konnte (Murrell & Hellebrekers 2005).

Auch in anderen Studien wiesen die Schlagvolumina der Pferde, bei der Gabe verschieden grosser Boli von Xylazin und Detomidin, keine signifikanten Veränderungen auf (Gasthuys et al. 1990b; Wagner et al. 1991; Freeman et al. 2002). Einzig die Resultate in der Studie von Yamashita et al. (2000) sprechen gegen diese Theorie. Beim Vergleichen der kardiovaskulären Effekte von Medetomidin, Detomidin und Xylazin sank das Schlagvolumen signifikant ab. Dies führten sie auf eine reduzierte Kontraktilität und einen erhöhten systemischen Widerstand zurück. Auch bei der Studie von Bett-schart-Wolfensberger et al. (1999), in welcher die Pferde eine Medetomidin DTI erhielten, kam es in den ersten fünf Minuten zu einem signifikanten Absinken des Schlagvolumens. In unserer Studie sank das Schlagvolumen ebenfalls ab im Vergleich zur Nullwertmessung, jedoch nicht signifikant. Es könnte sein, dass, wenn die Werte einer grösseren Anzahl Pferde in die Studie miteingeflossen wären, es vielleicht auch bei uns zu signifikanten Änderungen im Schlagvolumen gekommen wäre.

Das massive Absinken des Herzauswurfes beim Pferd wird hauptsächlich der durch α 2-Agonisten ausgelösten Bradykardie angerechnet (Gasthuys et al. 1990b; Wagner et al. 1991; Daunt et al. 1993; Freeman et al. 2002). Auch in unserer Studie scheint die Bradykardie die Hauptursache für den Abfall des Herzauswurfes zu sein.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen war in anderen Studien der Herzauswurf länger signifikant erniedrigt im Vergleich zur Nullwertmessung als die Herzfrequenz (Wagner et al. 1991; Bettschart-Wolfensberger et al. 1999; Yamashita et al. 2000). In der Studie von Freeman et al. (2002) war bei der Injektion von 80 µg/kg Romifidin die Herzfrequenz sogar zu keinem Zeitpunkt signifikant verändert im Vergleich zur Nullwertmessung. Aber beim Herzauswurf kam es zu einer signifikanten Erniedrigung. Auch bei Yamashita et al. (2000) kam es nach der Applikation von 1 mg/kg Xylazin zu keinem signifikanten Absinken der Herzfrequenz. Dies deutet darauf hin, dass somit die Reduktion der Herzfrequenz nicht alleine am verminderten Herzauswurf beteiligt sein kann oder dass dieser von den verschiedenen Pferden unterschiedlich kompensiert wird. Es sind weitere Studien nötig um die genaue Ursache für das Absinken des Herzauswurfes beim Pferd festzustellen.

Deutlich sichtbar ist in unserer Studie, dass die Herzauswürfe direkt nach der Bolusapplikation mit beiden getesteten $\alpha 2$ -Agonisten ihre tiefsten Werte erreichten und anschliessend während der DTI bei beiden Medikamenten wieder kontinuierlich anstiegen. Im Vergleich zur Bolusapplikation in anderen Studien dauerte bei uns die signifikante Reduktion des Herzauswurfs länger an. Bei Freeman et al. (2002) dauerte die Reduktion nach 80 und 120 µg/kg Romifidin lediglich 30 Minuten. Auch bei Wagner et al. (1991) und Yamashita et al. (2000) dauerten die signifikanten Erniedrigungen jeweils 45 Minuten nach der Gabe von 1.1 mg/kg Xylazin und 40 Minuten nachdem 1 mg/kg Xylazin verabreicht wurde. Die Ursache dieser längeren Reduktion der Herzauswürfe bei einer DTI im Vergleich zur Bolusgabe liegt darin, dass die Plasmaspiegel bei einer DTI für eine längere Zeit höher sind, als wenn die $\alpha 2$ -Agonisten als Bolus verabreicht werden. Erstaunlicherweise kam es bei der Medetomidin DTI in der Studie von Bettschart et al. (1999) nur zu einer 20 minütigen Absenkung im Herzauswurf. Dazu im Vergleich dauerte in der Studie von Yamashita et al. (2000) nach einer intravenösen Medetomidin Bolusapplikation von 5 µg/kg das Absinken des Herzauswurfs 40 Minuten an. Auch nachdem er ein Medetomidinbolus von 3 µg/kg verabreichte, kam es zu einer Reduktion des Herzauswurfes, welche länger andauerte, nämlich 30 Minuten.

Gegen Ende der DTI normalisierten sich die Herzauswürfe mit beiden Medikamenten immer mehr und waren bei der letzten Messung (123 min) vor dem Beenden der Medikamentenapplikation nicht mehr signifikant erniedrigt. Wahrscheinlich hat das damit zu tun, wie weiter oben besprochen, dass der systemisch vaskuläre Widerstand gegen Ende der Medikamentenapplikation immer tiefere Werte erreichte, und gleichzeitig die

Herzfrequenz immer höher wurde, und sich somit auch der Herzauswurf wieder normalisieren konnte.

Der systemische Blutdruck ist abhängig vom Herzauswurf und vom Gefässwiderstand. Alpha2-Agonisten führen nach intravenöser Injektion typischerweise innerhalb der ersten zehn Minuten zu einer initialen vorübergehenden Hypertension, gefolgt von einer milderen aber länger andauernden Hypotensionsphase (Garner et al. 1971; Wintzer et al. 1985; Vainio 1985; Clarke 1988; Voegtli 1988; Bryant 1992). Die Dauer des Blutdruckanstieges ist dosisabhängig (England & Clarke 1996). In der Aktivierung von α_1 - und α_2 -Rezeptoren in der peripheren glatten Gefässmuskulatur vermutet man die Entstehung der Hypertension. Solche Rezeptoren sind in den Arterien sowie in den Venen vorzufinden, was auch die Erhöhung des zentralvenösen Druckes erklärt (Tibrica et al. 1991; Muir 2009). Die danach anschliessende Hypotensionsphase soll zentral mediiert sein (Bryant et al. 1998).

Der mittlere, diastolische und systolische arterielle Blutdruck stiegen bereits während der Bolusapplikation signifikant an. Der mittlere arterielle Blutdruck von Romifidin war im Vergleich zu Xylazin während den Zeitpunkten 13 bis 138 signifikant erhöht, im gleichen Zeitraum war auch der diastolische arterielle Blutdruck hoch. Der signifikante Anstieg des systolischen Blutdrucks von Romifidin im Vergleich zu Xylazin dauerte sogar vom Zeitpunkt 3 bis 153 an. Stellt man die einzelnen Medikamente ihren Nullwerten gegenüber, gab es bei Xylazin beim mittleren, diastolischen und auch beim systolischen arteriellen Blutdruck lediglich während den Zeitpunkten 1 bis 3 eine signifikante Erhöhung, wohingegen mit Romifidin der diastolische vom Zeitpunkt 1 bis 78, der mittlere von 1 bis 13 und 43 bis 93 Minuten und der systolische Blutdruck gar von 1 bis 93 Minuten signifikant erhöht war. Wurden Romifidin Boli von 80 und 120 μg verabreicht, war die Hypertension bei der Messung nach fünf Minuten bereits nicht mehr signifikant (Freeman et al. 2002). Der Autor weist aber darauf hin, dass die individuellen Unterschiede zwischen den Versuchspferden massiv variierten, und die Hypertension bei einigen Pferden bis zu 30 Minuten andauerte. Yamashita et al. (2000) verglich in seiner Studie die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Medetomidin, Detomidin und Xylazin in equipotenten Dosen. Dabei stellte er wie wir fest, dass es bei der Applikation von Xylazin zu einem milderen Blutdruckanstieg im Vergleich zu den beiden anderen α_2 -Agonisten kam, und dieser bereits bei der Messung nach fünf Minuten nicht mehr signifikant erhöht war. Auch bei Wagner et al. (1991) fiel der Blutdruckanstieg von Xylazin gegenüber Detomidin geringer aus. Dies liegt vermutlich daran, dass in diesen beiden Studien der Blutdruck erst fünf Minuten nach Studienbeginn zum ersten Mal gemessen

wurde. Wir konnten in unserer Studie feststellen, dass die initiale Hypertension von Xylazin vor allem in den ersten drei Minuten stattfand, und zu diesen Zeitpunkten auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Xylazin und Romifidin erkennbar waren. Ausser beim systolischen arteriellen Blutdruck war der signifikante Unterschied von Xylazin im Vergleich zu Romifidin bereits zum Zeitpunkt drei Minuten sichtbar. Dies zeigt, dass Xylazin zu einer genauso hohen Hypertension führt wie Romifidin, dieser Effekt aber einfach weniger lang anhält.

Diese Unterschiede in der Dauer der initialen Hypertension erklären sich auf Grund der Selektivität der α_2 -Agonisten. Verantwortlich für die Vasokonstriktion sind die α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Man nimmt nun an, dass weniger selektive α_2 -Agonisten wie Xylazin, aber auch zum Beispiel Clonidin, stärkere α_1 antagonistische Effekte besitzen und somit zu einer mildereren Vasokonstriktion führen. Was in unserer Studie bei Xylazin aber nicht der Fall war. Von den α_2 -Rezeptoren existieren vier Subtypen, und vor allem den α_{2B} -Rezeptoren werden die vasokonstriktorisches Eigenschaften angerechnet. Daher vermutet man auch, dass selektivere α_2 -Agonisten eine höhere Affinität zu diesen Rezeptoren besitzen und somit eine länger andauernde Hypertension auslösen. Dies wäre auch eine Erklärung für die Resultate in dieser Studie. Xylazin besitzt ein Verhältnis gegenüber der Rezeptorselektivität von α_2 - zu α_1 -Rezeptoren von 160:1, wohingegen diese bei Romifidin 340:1 beträgt und somit die länger andauernden erhöhten Drücke, welche bei Romifidin gemessen wurden, erklärt (Yamashita et al. 2000; Lemke 2007; Muir 2009). Interessanterweise kam es in der Studie von Bettschart et al. (1999b) während einer zweistündigen Medetomidin DTI zu keinem signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes obwohl Medetomidin als spezifischerer α_2 -Agonist gilt als Xylazin. Vielleicht lag es daran, dass als initialer Bolus nur 5 $\mu\text{g/kg}$ verabreicht wurden und gemäss Yamashita et al. (2000) 7.5 $\mu\text{g/kg}$ als äquivalente Dosis zu 1 mg/kg Xylazin gilt und darum die initiale Hypertension ausblieb.

In dieser Studie wurden erstmals Blutdrücke von Romifidin und Xylazin als DTI direkt miteinander verglichen. Interessant ist, dass im Vergleich mit Studien wo Xylazin Boli verabreicht wurden, der Blutdruck mit der DTI nicht länger signifikant hoch blieb. Die Drücke normalisierten sich bereits nach fünf Minuten. Auch mit Romifidin normalisierten sich die Blutdrücke noch während der DTI. Doch dauerte hier die signifikante Erhöhung länger an, als wenn Romifidin als Bolus verabreicht wurde (Freeman et al. 2002). Auch Bettschart et al. (1999b) konnte beobachten, dass sich die mittleren arteriellen Blutdrücke noch während der zweistündigen Medetomidin DTI normalisierten. Diese Normalisierung der Drücke bei einer DTI ist sicher von Vorteil gegenüber der wiederholten

Applikation von Boli bei grösseren chirurgischen Eingriffen im Stehen. Denn der Blutdruck steigt so nur einmal kurz an und bleibt anschliessend konstant. Bei der repetitiven Bolusadministration hingegen kommt es bei jeder Injektion zu einem erneuten Anstieg.

Auch der systemisch vaskuläre Widerstand ist bei beiden Medikamenten signifikant angestiegen, wobei dies bei Xylazin aber nur in den ersten 13 Minuten der Fall war. Mit Romifidin dagegen dauerte der signifikante Anstieg bis zum Zeitpunkt 108 Minuten an. Der systemisch vaskuläre Widerstand war mit Romifidin im Vergleich zu Xylazin von 33 bis 138 Minuten signifikant höher. Klinisch wird ein erhöhter systemischer vaskulärer Widerstand als Anstieg vom mittleren arteriellen Blutdruck sichtbar. Der systemisch vaskuläre Widerstand ist vom Gefässtonus abhängig. Der Blutdruck wiederum ist abhängig vom Herzauswurf und dem systemisch vaskulären Widerstand. Vermutlich liegt der Blutdruckerhöhung, welche durch α_2 -Agonisten ausgelöst wird, nur eine Vasokonstriktion als Ursache zu Grunde. Denn das Schlagvolumen veränderte sich nicht signifikant und der Herzauswurf war während der gesamten Hypertensionsphase signifikant erniedrigt, im Vergleich zur Nullwertmessung.

Nach der initialen Hypertension kam es mit beiden Protokollen zu einer signifikanten Reduktion vom mittleren, systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruck im Vergleich zum Nullwert. Bis anhin sind die exakte Lokalisation und die spezifischen Rezeptoren, welche für die Hypotension verantwortlich sind, noch unbekannt. Vermutlich sind postsynaptische α_2 - und Imidazolin Rezeptoren im Hirnstamm daran beteiligt (Tibirica et al. 1991). Des Weiteren wird vermutet, dass die Bradykardie, zusammen mit dem reduzierten Herzauswurf und der zentralen Dämpfung des Sympathikustonus, an der Hypotension mitwirkt (Muir 2009). Auch das verminderte Flüssigkeitsvolumen in den Gefässen durch die erhöhte Diurese welche durch α_2 -Agonisten ausgelöst wird, wirkt an der Hypotension mit (England et al. 1992).

Beim Xylazin kam es zu den Zeitpunkten 93 und 138 bis 153 zu einer signifikanten Hypotension des mittleren und des systolischen arteriellen Blutdruckes. Beim diastolischen war nur beim Zeitpunkt 153 ein signifikantes Absinken feststellbar. Mit Romifidin kam es nach 138 Minuten bis zu 153 Minuten und nochmals nach 183 Minuten zu einer signifikanten Hypotension beim mittleren arteriellen Blutdruck und beim systolischen und diastolischen lediglich beim Zeitpunkt 183. Der Herzauswurf war zu diesen Zeitpunkten nicht mehr signifikant erniedrigt, und bei Xylazin befand sich auch die Herzfrequenz wieder im normalen Bereich. Parallel war auch der systemisch vaskuläre Wider-

stand bis zum Studienende immer tiefer, jedoch waren die Werte nie signifikant erniedrigt im Vergleich zur Nullwertmessung. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass sich dieser signifikant verändert hätte, wenn eine grössere Anzahl Pferde an der Studie teilgenommen hätte. Während der Medetomidin DTI in der Studie von Bettschart et al. (1999b) kam es bereits nach 40 Minuten zu einem signifikanten Abfall des systemisch vaskulären Widerstands und der arterielle Blutdruck fing bereits nach 20 Minuten an abzusinken. Auch in anderen Studien kam es nach der Applikation von Xylazin und Medetomidin Boli zu einem Absinken des systemisch vaskulären Widerstands. Aber auch hier war dieser Abfall nicht signifikant (Wagner et al. 1991; Yamashita et al. 2000). In einer Studie, wo Romifidin Boli verabreicht wurden, sanken die systemisch vaskulären Widerstände gegen Studienende zwar ab, aber nicht signifikant (Freeman et al. 2002). Die letzte Messung fand nach 120 Minuten statt. Es könnte sein, dass die Werte, hätte man noch weiter gemessen, noch tiefer abgesunken wären. In all diesen Studien war die Herzfrequenz während dem Zeitpunkt des signifikanten Absinkens des arteriellen Blutdruckes bereits wieder im Normalbereich, und auch der Herzauswurf war, wie in unserer Studie, nicht mehr signifikant erniedrigt. Dies deutet darauf hin, dass das Absinken des Blutdruckes vor allem auf eine Vasodilatation zurückzuführen ist oder einfach auf eine Normalisierung des Gefässtonus bei geringerem Volumen.

Xylazin scheint betreffend des arteriellen Blutdruckes als DTI, sehr geeignet zu sein, denn ab der fünften Minute bis zum Ende der Infusion hielt sich der Blutdruck im normalen Bereich. Mit Romifidin hingegen war während der gesamten DTI eine signifikante Hypertension feststellbar. Es wäre spannend gewesen zu sehen, ob sich die Drücke unter Romifidin bei einer längeren Infusionsdauer noch normalisiert hätten. Die signifikante Hypotension war mit Romifidin erst nach Abschalten der DTI vorhanden. Bei der Applikation von Romifidin Boli kam es bei der Messung nach 90 Minuten zu einer signifikanten Hypotension (Freeman et al. 2002). Bei einem normalen Durchschnittspferd beträgt der mittlere arterielle Blutdruck 95 ± 12 , der systolische 118 ± 13 und der diastolische 76 ± 10 (Schwarzwald et al. 2009). Klinisch relevant scheint die Hypotension in dieser Studie nicht zu sein. Während der Xylazin DTI betrug der tiefste durchschnittliche mittlere arterielle Blutdruck noch immer 98.5 ± 6.38 , der systolische 115.1 ± 10.16 und der diastolische 82.2 ± 5.93 . Mit Romifidin betrug der tiefste durchschnittliche mittlere arterielle Blutdruck 101.2 ± 11.51 , der systolische 124 ± 12.98 und der diastolische 82.6 ± 10.32 . All diese Werte liegen im physiologischen Bereich eines gesunden Pferdes.

Der zentralvenöse Druck ist abhängig vom intravasalen Volumenstatus, Gefäßtonus, der Funktion des rechten Herzens und von der Herzfrequenz. Während der Romifidin DTI war der zentralvenöse Druck zum Zeitpunkt 1 und 13 bis 123 im Vergleich mit Xylazin signifikant erhöht. Mit Xylazin kam es im Vergleich zur Nullwertmessung von 2 bis 13 Minuten zu einer signifikanten Erhöhung. In der Studie von Wagner et al. (1991) dauerte der Anstieg nach einem Xylazinbolus von 1.1 mg/kg gar bis 30 Minuten an. Yamashita et al. (2000) konnten nach der Applikation eines Bolus 1 mg/kg Xylazin keinen signifikanten Anstieg des zentralvenösen Druckes feststellen. Wahrscheinlich war dieser bei der ersten Messung nach fünf Minuten bereits wieder vorüber. Mit Romifidin hingegen waren die Werte vom Zeitpunkt 1 bis 13 und 43 bis 63 signifikant hoch. In der Studie von Freeman et al. (2002) waren komischerweise die zentralvenösen Drücke mit Romifidin 80 µg/kg höher als mit einem Romifidinbolus von 120 µg/kg. Wahrscheinlich hatten sie zu wenige Pferde, um Unterschiede aufzuzeigen. Nach einer Romifidin Bolus Injektion von 80 µg/kg hatten sich die Drücke nach 60 Minuten wieder normalisiert. In unserer Studie mit der Romifidin DTI normalisierten sich die Drücke bereits beim Zeitpunkt 78 Minuten wieder.

Der Anstieg im zentralvenösen Druck entstand sehr wahrscheinlich auf Grund des Abfalls in der Herzfrequenz, aber hauptsächlich auch wegen der peripheren venösen Vaskokonstriktion. Zu den Zeitpunkten 153 bis 183 als die DTI bereits ausser Betrieb war, kam es mit Romifidin zu einem signifikanten Abfall des zentralvenösen Druckes im Vergleich zum Nullwert. Dies war nicht der Fall mit Xylazin. Bei beiden Medikamenten kam es unter der DTI spätestens eine Stunde vor Infusionsende zu einer Normalisierung der Drücke. Es könnte sein, dass Romifidin bei den Pferden zu einer erhöhten Diurese geführt hat und somit das intravasale Volumen geringer war als nach der Xylazin DTI und es darum nur bei Romifidin zu einer Hypotension kam. Es sind aber weitere Studien nötig, um die genaue Ursache herauszufinden.

Der systolische Pulmonalarteriendruck steht in Wechselbeziehung mit der rechtsventrikulären systolischen Funktion. Der diastolische Pulmonalarteriendruck hängt vom pulmonalen Gefäßwiderstand, dem pulmonalen Blutvolumen und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck ab. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck leitet sich über den Linksvorhofdruck und den pulmonalen Kapillardruck fort. Bei intakter Lungenstrombahn besteht eine Wechselseitigkeit zwischen diastolischem Pulmonalarteriendruck (entspricht pulmonalkapillarem Verschlussdruck) und linksventrikulärem enddiastolischem Druck. Interessanterweise kam es in unserer Studie mit Xylazin zu keiner Veränderung des Pulmonalarteriendruckes. Erhielten die Pferde hingegen Romifidin,

kam es zu einem signifikanten Anstieg gegenüber der Nullwertmessung. Wichtig ist aber auch zu erwähnen, dass in die Statistik leider nur die Werte von fünf Pferden miteingeflossen sind. Da die Pferde sehr gross waren (430 - 580kg), und wir nur Standardkatheter aus der Humanmedizin erhalten konnten, welche lediglich 1.1 m lang sind, konnten nicht immer verlässliche Werte für Pulmonalarteriendrucke erhalten werden. Auch in der Studie von Wagner et al. (1991) blieben die Pulmonalarteriendrucke mit Xylazin unverändert. Ebenso konnten Yamashita et al. (2000) mit 1 mg/kg und Gas-thuys et al. (1990b) mit 0.6 mg/kg keine Veränderungen der Pulmonalarteriendrucke mit Xylazin feststellen. Während der DTI mit Romifidin hingegen war der Pulmonalarteriendruck 63 Minuten erhöht. Nach einer Bolusapplikation hingegen konnte nur nach 15 Minuten eine signifikante Erhöhung festgestellt werden (Freeman et al. 2002). Dem Anstieg im Pulmonalarteriendruck liegt sehr wahrscheinlich die gleiche Ursache zugrunde wie dem Anstieg des arteriellen Blutdruckes, nämlich eine durch α 2-Agonisten ausgelöste Vasokonstriktion. Dies würde auch erklären, dass der Anstieg beim Xylazin, welcher ja ein nicht so selektiver α 2-Agonist ist, im Gegensatz zu Romifidin tiefer ausfiel.

Es war uns leider nicht möglich brauchbare Resultate für den Pulmonalkapillarenverschlussdruck zu erhalten. Wir bekamen zuwenig exakte Messungen dass es uns möglich gewesen wäre, diese statistisch auszuwerten. Es lag sehr wahrscheinlich daran, dass die Swan Ganz Katheter nur 1.1 Meter lang waren und somit für die relativ grossen Pferde, welche an unserer Studie teilnahmen, zu kurz waren. Auch Freeman et al. (2002) hatten Schwierigkeiten, exakte Pulmonalarteriendrucke zu erhalten. Die Hauptursache vermuten sie in der durch die α 2-Agonisten ausgelösten Vasokonstriktion. Auch Voegtli (1988) kämpfte mit diesen Problemen. Da wir keinen Pulmonalkapillarenverschlussdruck erhalten konnten, war es uns auch nicht möglich, den pulmonären Gefässwiderstand auszurechnen.

Alpha2-Agonisten führen auch zu einer gewissen Depression der Atmung (England & Clarke 1996). Die verminderte Atemtätigkeit kann zu einem geringen Absinken des paO_2 und einem gewissen Anstieg des paCO_2 führen. In der vorliegenden Studie kam es zu keinem signifikanten Absinken des paO_2 während der Romifidin- oder Xylazinapplikation. Beim paCO_2 hingegen war ein signifikanter Anstieg mit Xylazin zu den Zeitpunkten 63 bis 78, 108 bis 153 und 183 feststellbar. Mit Romifidin war während den Zeitpunkten 43 bis 183 ein signifikanter Anstieg messbar. Vergleicht man die beiden Medikamente miteinander, war der paCO_2 mit Xylazin zum Zeitpunkt 33 im Vergleich zu Romifidin signifikant erhöht.

Die Stärke dieser Veränderungen zeigte sich bis anhin sehr unterschiedlich in den verschiedenen Studien. Dies hat wahrscheinlich damit zu tun, dass jeweils verschiedene Dosen, Messmethoden und Zeitpunkte verwendet wurden. In mehreren Studien (Garner et al. 1971; Kerr et al. 1972; Muir et al. 1979; Bueno et al. 1999; Yamashita et al. 2000) waren die arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentrationen nach Xylazin Gabe nicht statistisch signifikant verändert. In der Studie von Wagner et al. (1991) kam es zu einer signifikanten Reduktion des paO_2 zum Zeitpunkt fünf Minuten, beim paCO_2 hingegen konnten sie keine signifikanten Änderungen feststellen. Auch Gasthuys et al. (1990b) konnten nach 0.6 mg/kg Xylazin eine signifikante Reduktion im paO_2 ohne Änderung im paCO_2 feststellen.

Mit Romifidin konnten Poulsen Nautrup (1988) und Voegtli (1988) einen geringen aber signifikanten Abfall in der arteriellen Sauerstoffsättigung und einen Anstieg beim arteriellen Kohlendioxid feststellen. Die arteriellen Sauerstoffkonzentrationen kehrten etwa 30 - 40 Minuten nach der Romifidin Applikation wieder zu den Ausgangswerten zurück. Clarke et al. (1991) stellte fünf Minuten nach Injektion eines 80 $\mu\text{g/kg}$ Romifidin Bolus einen signifikanten Abfall des paO_2 fest und nach 75 und 90 Minuten kam es zu einem signifikanten Anstieg des paCO_2 . Freeman et al. (2002) hingegen stellte nach der Romifidin Applikation beim paO_2 und paCO_2 keine signifikanten Änderungen fest.

Der Anstieg des PaCO_2 , welchen wir gegen Ende dieser Studie feststellen konnten, resultiert sehr wahrscheinlich aus der durch $\alpha 2$ -Agonisten ausgelösten reduzierten Atemfrequenz und dem verminderten Atemzugvolumen. Klinisch sind diese Veränderungen der arteriellen Blutgase, obwohl statistisch signifikant, normalerweise aber irrelevant, da sie nur als leichtgradig und als Folge der Sedation zu sehen sind.

Der pH-Wert war mit Romifidin im Vergleich zu Xylazin fast während der gesamten Studiendauer signifikant erhöht. Mit Xylazin kam es beim Zeitpunkt 123 Minuten zu einem signifikanten Anstieg des pH-Wertes, bei Romifidin war dieser zum Zeitpunkt 33, 53 bis 108 und 138 bis 153 im Vergleich zur Nullwertmessung signifikant hoch. Dazu passend kam es auch beim BE zu signifikanten Erhöhungen im Vergleich mit den Nullwertmessungen. Diese dauerten während der Xylazin DTI vom Zeitpunkt 33 bis 153 und mit der Romifidin DTI vom Zeitpunkt 43 bis 183 Minuten. Auch diesmal kam es mit Romifidin im Vergleich zu Xylazin zu signifikant erhöhten Werten, diese dauerten von 153 bis 183 Minuten an.

In verschiedenen Studien konnten nach Applikation eines Xylazin Bolus keine signifikanten Änderungen des pH-Wertes festgestellt werden (Wagner et al. 1991; Bueno et al. 1999; Yamashita et al. 2000). Ebenso blieb auch der BE nach Xylazin Injektion unverändert (Bueno et al. 1999). Auch mit Romifidin konnten Clarke et al. (1991) und Freeman et al. (2002) keine signifikanten Unterschiede im pH Wert feststellen. Dafür kam es in der Studie von Freeman et al. (2002) zu einem signifikanten Anstieg des BE. Klinisch ist dies nicht relevant, da der pH im physiologischen Bereich blieb. Eigentlich würde man bei verminderter peripherer Perfusion (reduzierter Herzauswurf, Hypotension und Vasokonstriktion) eher eine metabolische Azidose erwarten und durch die Einwirkung des paCO_2 auch eine respiratorische Azidose. Es kann sein, dass die metabolische Alkalose aufgrund von Veränderungen der Nierenfunktion, durch die Suppression von Vasopressin durch die $\alpha 2$ -Agonisten oder Veränderungen in den Elektrolyten entsteht (Freeman et al. 2002). Um dies zu bestätigen, müssten aber noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

In dieser Studie wird klar ersichtlich, dass bei allen kardiovaskulären Parametern die Veränderungen direkt nach oder noch während der Bolusadministration von $\alpha 2$ -Agonisten am schwerwiegendsten ausfallen. Es kommt aber beim Herzauswurf, dem diastolischen, mittleren und systolischen arteriellen Blutdruck, dem systemisch vaskulären Widerstand, beim Pulmonalarteriendruck und auch beim zentralvenösen Druck zu einer Stabilisierung der Parameter noch während der Infusionsdauer. Die Herzfrequenz war mit beiden Protokollen während der gesamten Infusionsdauer signifikant erniedrigt.

Eine DTI mit $\alpha 2$ -Agonisten scheint hiermit geeigneter für eine stehende Sedation zu sein, als wenn dieses Medikament wiederholt als Bolus verabreicht wird, und die kardiovaskulären Parameter bei jeder Injektion wieder massiv beeinflusst werden. Es müssten aber noch weitere Studien durchgeführt werden, um diese Annahme zu bestätigen. Stellt man Xylazin und Romifidin einander gegenüber, fallen die kardiovaskulären Effekte während der Xylazin DTI geringer aus und dauern, ausser beim Herzauswurf, auch weniger lang als mit Romifidin. Beim Pulmonalarteriendruck kommt es gar zu keiner Veränderung mit Xylazin. Jedoch waren die maximalen Veränderungen mit Romifidin und Xylazin bei vielen Parametern gleich stark ausgeprägt. Ist nun ein Pferd kardiovaskulär beeinträchtigt, wird ihm daher die Gabe von beiden $\alpha 2$ -Agonisten schaden.

Basierend auf unseren Resultaten und im Vergleich zu anderen Studien (Daunt et al. 1993) kann man vermuten, dass die Verabreichung von $\alpha 2$ -Agonisten als Dauertropfin-

fusion geeigneter ist, als wenn sie wiederholt als Bolus verabreicht werden. Um dies aber zu bestätigen, müssten weitere Studien durchgeführt werden.

8. Literaturverzeichnis

Alitalo I. (1986)

Clinical experiences with Demosedan in horses and cattle. A review.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 82, 193-196

Autron de Moraes H.S. & Muir W.W. (1995)

The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs.

Veterinary Surgery 24(4):356-364

Bergstrom K. (1988)

Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/ analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog.

Acta Veterinaria Scandinavica 29(1):109-116

Bettschart-Wolfensberger R., Bettschart R., Kilby R., Clarke K.W. (1998)

Minimal infusion rate of propofol combined with a continuous infusion of medetomidine in ponies.

Journal of Veterinary Anaesthesia 25:61

Bettschart-Wolfensberger R., Clarke K.W., Vainio O., Aliabadi F.S. and Demuth D. (1999)

Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation

Research in Veterinary Science 67(1):41-46

Bettschart-Wolfensberger R., Bettschart R.W., Vainio O., Marlin D., Clarke K.W. (1999b)

Cardiopulmonary effects of a two hour medetomidine infusion and its antagonism by atipamezole in horses and ponies.

Journal of Veterinary Anaesthesia 26(1):8-12

Bettschart-Wolfensberger R., Jaggin-Sdimucker N., Lendl Ch., Bettschart R.W., Clarke K.W. (2001)

Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for the anaesthesia of ponies.

Veterinary Record 148:264-267

- Bettschart-Wolfensberger R., Kalchofner K., Neges K., Kästner S., Fürst A. (2005)
Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 32(6):348-354
- Brodbelt D.C., Blissitt K.J., Hammond R.A., Neath P.J., Young L.E., Pfeiffer D.U., Wood J.L.N. (2008)
The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 35:365–373
- Bryant C.E., England G.C.W., Clarke K.W. (1991)
Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses.
Veterinary Record 129:421-423
- Bryant C.E. (1992)
A study of the cardiovascular pharmacology of medetomidine.
PhD Thesis. University of London
- Bryant C.E., Clark K.W., Thompson J. (1996)
Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies.
Research in Veterinary Science 60(3):267-271
- Bryant C.E., Thompson J., Clarke K.W. (1998)
Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep.
Research in Veterinary Science 65(2):149-154
- Bueno A.C., Cornick-Seahorn J., Seahorn T.L., Hosgood G., Moore R.M. (1999)
Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses.
American Journal of Veterinary Research 60(11):1371-1376.
- Buhl R., Ersboll A.K., Larsen N.H., Eriksen L., Koch J. (2007)
The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 34:1-8

- Christovão F.G., Zamur G., Mataqueiro M.I., Queiroz-Neto A. (2006)
Sedative and antinociceptive effects of romifidine and xylazine in Thoroughbred mares.
Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia 58(6):1030-1036
- Clarke K.W. & Hall L.W. (1969)
Xylazine a new sedative for horses and cattle.
Veterinary Record 85(19):512-517
- Clarke K.W. & Taylor P.M. (1986)
Detomidine, a new sedative for horse.
Equine Veterinary Journal 18(5):366-370
- Clarke K.W. (1988)
Clinical pharmacology of detomidine in the horse.
PhD University of London
- Clarke K.W. & Paton B.S. (1988)
Combined use of detomidine with opiates in the horse.
Equine Veterinary Journal 20(5):331-334
- Clarke K.W., England G.C.W., Goossens L. (1991)
Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse.
Journal of Veterinary Anaesthesia 18(1):25-29
- Cullen L.K. (1996)
Medetomidin sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose.
British Veterinary Journal 152(5):519-535
- Daunt D.A., Dunlop C.I., Chapman P.L., Shafer S.L., Ruskoaho H., Vakkuri O., Hodgson D.S., Tyler L.M., Maze M. (1993)
Cardiopulmonary and behavioral responses to computer-driven infusion of detomidine in standing horses.
American Journal of Veterinary Research 54(12):2075-2082

DeRossi R., Jorge T.P., Ossuna M.R., Carneiro R.P.B., Alves O.D., Zanenga N.F. (2009)

Sedation and Pain Management with intravenous Romifidine-Butorphanol in standing horses.

Journal of Equine Veterinary Science 29(2):75-81

Devisscher L., Schauvliege S., Dewulf J., Gasthuys F. (2010)

Romifidine as a constant rate infusion in isoflurane anaesthetized horses: a clinical study.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 37:425-433

Diener M. (2000)

Kapitel 6 - Vegetatives Nervensystem - In: Physiologie der Haustiere

2. Auflage: von Engelhardt W., Breves G., Enke Verlag, S. 102-110

Ducharme N.G. & Fubini S.L. (1983)

Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses.

Journal of the American Veterinary Medical Association 182(3):229-231

England G.C.W., Clarke K.W., Goossens L. (1992)

A comparison of the sedative effects of three alpha2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse.

Journal of Veterinary Pharmacology and therapeutics 15(2):194-201

England G.C.W. & Clarke K.W. (1996)

Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse – a review

British Veterinary Journal 152(6):641-657

Freeman S.L. & England G.C. (1999)

Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular, and sublingual administration to horses.

American Journal of Veterinary Research 60(8):954-959

Freeman S.L. & England G.C.W. (2000)

Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses.

Veterinary Record 147:507-511

Freeman S.L., Bowen I.M., Bettschart-Wolfensberger R., Alibhai H.I.K., England G.C.W. (2002)

Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse.

Research in Veterinary Science 72(2):123-129

Garner H.E., Amend J. F., Rosboroough J.P. (1971)

Effects of Bay Va 1470 on respiratory parameters in ponies.

Veterinary Medicine Small Animal Clinician 66:921-925.

Gasthuys F., Terpstra P., van den Hende C., De Moor A. (1987)

Hyperglycaemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse.

Journal of the Veterinary Medical Association 34(1-10):641-648

Gasthuys F, Parmentier D, Goossens L, De Moor A. (1990a)

A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse.

Veterinary Research Communications 14(6):489-502.

Gasthuys, F., De Moor A., Parmentier D. (1990b)

Haemodynamic changes during sedation in ponies.

Veterinary Research Communications 14(4):309-327

Gasthuys F., Martens A., Goossens L., DeMoor A. (1996)

A quantitative and qualitative study of the diuretic effects of romifidine in the horse.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 23(1):6-10

Grandy J.L., Steffey E.P., Hodgson D.S., Woliner M.J. (1987)

Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research 48(2):192-197

Grosenbaugh D.A. & Muir W.W. (1998)

Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in horses.

American Journal of Veterinary Research 59(1):101-106

Hall L.W. & Clarke K.W. (1991)

Anaesthesia in the horse.

In Veterinary Anaesthesia, 9th edition, London: Baillière Tindall.

Hamm D., Turchi P., Jöchle W. (1995)

Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses.

Veterinary Record 136:324-327

Hubbell J.A.E. (2007)

Chapter 6 – Horses – In: Lumb & Jones, Veterinary Anesthesia and Analgesia

Fourth edition: Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Grimm K.A., Blackwell Publishing, pp 717-731

Hubbell J.A., Hinchcliff K.W., Schmall L.M., Muir W.W., Robertson J.T., Sams R.A. (1999)

Cardiorespiratory and metabolic effects of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and acepromazine administered after exercise in horses.

American Journal of Veterinary Research 60(10):1271-1279

Hubbell J.A., Sams R.A., Schmall L.M., Robertson J.T., Hinchcliff W., Muir W.W. (2009)

Pharmacokinetics of detomidine administered to horses at rest and after maximal exercise.

Equine Veterinary Journal 41(5):419-422

Johnston G.M., Eastment J.K., Wood J.L.N., Taylor P.M. (2002)

The confidential enquiry in perioperative equine fatalities (CEPEF); mortality results of phases 1 and 2.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 29:159-170

Joubert K.E., Duncan N., Murray S.E. (2005)

Post-anaesthetic myelomalacia in a horse.

Journal of the South African Veterinary Association 76(1):36-39

Kalchhofner K.S., Ringer S.K., Boller J., Kästner S.B.R., Lischer C., Bettschart-Wolfensberger R. (2006)

Clinical assessment of anaesthesia with isoflurane and medetomidine in 300 equidae.

Pferdeheilkunde 22:301-308

Kalchofner K.S., Picek S., Ringer S.K., Jackson M., Hässig M., Bettschart-Wolfensberger R. (2009)

A study of cardiovascular function under controlled and spontaneous ventilation in isoflurane-medetomidine anaesthetized horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 36(5):426-435

Kamerling S., Cravens W. M. T., Bagwell C. A. (1988)

Dose-related effects of detomidine on autonomic effects of atipamezole in the horse.

Journal of Autonomic Pharmacology 8(3):241-249.

Kamerling S., Keowen M., Bagwell C., Jochle W. (1991)

Pharmacological profile of medetomidine in the equine.

Acta veterinaria Scandinavica Supplementum 87:161-162

Katila T. & Oijala M. (1988)

The effect of detomidine (Domosedan) on the maintenance of equine pregnancy and foetal development: ten cases.

Equine Veterinary Journal 20(5):323-326

Kerr D.D., Jones E.W., Huggins K., Edwards W.C. (1972)

Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses.

American Journal of Veterinary Research 33(3):525-532.

Kohler I., Armbruster S., Lanz F., et al. (2004)

Analgetische Wirkung von Romifidin kombiniert mit Butorphanol oder Levomethadon beim Pferd.

Tierärztliche Praxis 32:345-349

Kuhn M., Köhler L., Fenner A., Enderle A., Kampmann C. (2004)

Isofluran-Reduktion und Beeinflussung kardiovaskulärer und pulmonaler Parameter durch kontinuierliche Romifidin-Infusion während der Narkose bei Pferden – Eine klinische Studie.

Pferdeheilkunde 20:511-516

Lagasse R.S. (2002)

Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data.

Anesthesiology 97(6):1609-1617

Lavoie J.P., Pascoe J.R., Kurpershoek C.J. (1992)

Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine.

American Journal of Veterinary Research 53(9):1652-1657

Lemke K.A. (2007)

Chapter 3 – Anticholinergics and Sedatives – In: Lumb & Jones, Veterinary Anesthesia and Analgesia

Fourth edition: Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Grimm K.A., Blackwell Publishing

Lowe J.E. & Hilfiger J. (1986)

Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using IV and IM routes of administration.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 82:85-95

Luukkanen L., Katila T., Koskinen E. (1997)

Some effects of multiple administration of detomidine during the last trimester of equine pregnancy.

Equine Veterinary Journal 29(5):400-402

Mama K.R., Wagner A.E., Steffey E.P., Kollias-Baker C., Hellyer P.W., Brevard A.E. (2005)

Evaluation of xylazine and ketamine for total intravenous anesthesia in horses.

American Journal of Veterinary Research 66(6):1002-1007

Martin-Bouyer V., Schauvliege S., Duchateau L., Bosmans T., Gasthuys F., Polis I. (2010)

Cardiovascular effects following epidural injection of romifidine in isoflurane-anaesthetized dogs.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 37(2):87-96

McCashin F. B. & Gabel A.A. (1975)

Evaluation of xylazine as a sedative and preanaesthetic agent in horses.

American Journal of Veterinary Research 36(10):1421-1429.

MacDonald E., Scheinin H., Scheinin M. (1988)

Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative.

European Journal of Pharmacology 158(1-2):119-127

Moens Y., Lanz F., Doherr M.G., Schatzmann U. (2003)

A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 30(3):183-190

Moss J. & Craigo P.A. (1994)

The Autonomic Nervous System.

Anesthesia, Ed. R.D. Miller, Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 528-534

Muir W.W. & Piper F.S. (1977)

The effect of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog.

American Journal of Veterinary Research 38(7):931-934

Muir W.W., Skarda R.T., Sheehan W.C. (1979)

Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acepromazine drug combination in horses.

American Journal of Veterinary Research 40(11):1518-1522.

Muir W.W. (2009)

Chapter 10 - Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics – In: Equine Anaesthesia, Monitoring and Emergency Therapy

Second Edition: Muir W.W. & Hubbell J.A.E., Saunders Elsevier p.: 185-209

Murrell J.C. & Hellebrekers L.J. (2005)

Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 32:117-127

- Nannarone S., Gialletti I., Veschini A., Bufalari A., Moriconi F. (2007)
The Use of Alpha-2 Agonists in the Equine Practice: Comparison between Three Molecules.
Veterinary Research Communications 31(1):309-312
- Neto F.J. T., McDonell W.N., Black W.D., Moraes A.N., Durongphongtorn S. (2004)
Effects of a muscarinic type-2 antagonist on cardiorespiratory function and intestinal transit in horses anesthetized with halothane and xylazine.
American Journal of Veterinary Research 65(4):464-72
- Osmote K., Kitahata L.M., Collins J.G., Nakatani K., Nakagawa I. (1991)
Interactions between opiate subtype and alpha2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn.
Anesthesiology 74(4):737-743
- Ossipov M.H., Suarez L.J., Spalding T.C. (1989)
Antinociceptive interactions between alpha2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rats.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 68(3):194-200
- Paton B.S. & Clarke K.W. (1986)
A preliminary trial of detomidine/opiate combination in the horse.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 14(1):44–52
- Poulsen Nautrup B. (1988)
Clinical trial of the imino-imidazolidine derivative STH 2130 as a sedative in comparison with acetylpromazine (Sedalin) and as a pre-anaesthetic in horses.
DVetMed Thesis. University of Berlin.
- Pypendop B. & Verstegen J.P. (1998)
Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study.
Veterinary Surgery 27(6):612-622
- Reid I.A., Nolan P.L., Wolf J.A., Keil L.C. (1979)
Suppression of vasopressin secretion by clonidine: effect of alpha-adrenoceptor antagonists.
Endocrinology 104(5):1403-1406

Richey M.T., Holland M.S., McGrath C.J., Dodman N.H., Ess D.B.M., Court M.H., Norman W.M., Seeler D.C. (1990)

Equine postanesthetic lameness- a retrospective study.

Veterinary Surgery 19(5):392-397

Ringer S.K., Kalchofner K., Boller J., Fürst A., Bettschart-Wolfensberger R. (2007)

A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 34(4):257-268

Ringer S.K., Portier K., Fourel I., Bettschart-Wolfensberger R. (2011a)

Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia, accepted

Ringer S.K., Portier K., Fourel I., Bettschart-Wolfensberger R. (2011b)

Development of a romifidine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia, submitted

Ringer S.K.

Chemical Restraint for Standing Surgery.

In: Jörg A. Auer and John A. Stick (eds): Equine Surgery, 4th edition.

Elsevier Saunders, in preparation

Robertson J.T. & Muir W.W. (1983)

A new analgesic drug combination in the horse.

American Journal of Veterinary Research 44(9):1667-1669

Robertson S.A. (2004)

Standing sedation and pain management for ophthalmic patients.

Veterinary Clinics North American Equine Practice 20(2):485-497

Rohrbach H., Korpivaara T., Schatzmann U., Spadavecchia C. (2009)

Comparison of the effects of the alpha2-agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 36:384-395

- Romagnoli N., Guazzieri A., Ricciardi G., Spadari A., Zaghini A., Roncada P. (2010)
Romifidine levels in plasma and red blood cells after intravenous administration in horses: preliminary study.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia 37:20-21
- Roman R.J., Cowley A.W., Lechene C. (1979)
Water diuretic and natriuretic effect of clonidine in the rat.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 211(2):385-393
- Roman S.T., Muir W.W., Hubbell J.A.E. (2009)
Chapter 11 – Local Anesthetic Drugs and Techniques- In *Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy*
Second Edition: Muir W.W. & Hubbell J.A.E., Saunders Elsevier p.: 208
- Savalo J.M. (1989)
Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole.
Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 85:39-47
- Schatzman U., Armbruster S., Stucki F., Busato A., Kohler I. (2001)
Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in medetomidine sedated horses.
Journal of Veterinary Medicine series-A Physiology Pathology Clinical Medicine 48(6):337-342
- Schatzmann U., Josseck H., Stauffer J.-L., Goossens L. (1994)
Effects of α_2 agonists on intrauterine pressure and sedation in horses: comparison between medetomidine, romifidine and xylazine.
Journal of the Veterinary Medical Association 41(1-10):523-529
- Schmeling W.T., Kampine J.P., Roerig D.L., Warltier D.C. (1991)
The effects of stereoisomers of the α_2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs.
Anesthesiology 75(3):499-511
- Schwarzwald C.C., Bonagura J.D., Muir W.W. (2009)
Chapter 3 – The cardiovascular system - In *Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy*
Second Edition: Muir W.W. & Hubbell J.A.E., Saunders Elsevier pp.: 37-101

Short C.E., Stauffer J.L., Goldberg G., Vainio O. (1986a)

The use of atropine to control heart rate responses during detomidine sedation in horses.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 27(4):548-559

Short C.E., Matthews N., Harvey R., Tyner C.L. (1986b)

Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (detomidine/Domosedan) for use alone in horses or as a preanaesthetic.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 82:139-155

Sinclair M.D. (2003)

A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.

Canadian Veterinary Journal 44(11):885-897

Solano A.M., Valverde A.; Desrochers A.; Nykamp S.; Boure L.P. (2009)

Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses.

Equine Veterinary Journal 41(2):153-159

Spadavecchia C., Arendt-Nielsen L., Andersen O.K., Spadavecchia L., Schatzmann U. (2005)

Effect of romifidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in conscious horses.

American Journal of Veterinary Research 66(11):1992-1998

Steffey E.P. & Howland D. (1978)

Cardiovascular effects of halothane in the horse.

American Journal of Veterinary Research 39(4):611-615

Taylor P.M. (1989)

Equine stress response to anaesthesia.

British Journal of Anaesthesia 63(6):702-709

- Taylor P.M, Luna S.P.L, Brearley J.C., Young S.S, Johnson C.B (1992)
Physiological effects of total intravenous surgical anaesthesia using detomidine-guaiphenesin-ketamine in horses.
Journal of Veterinary Anaesthesia 19(1):24-31
- Taylor P.M. (1998)
Endocrine and metabolic effects of hypotension or halothane inhalation in sheep anaesthetized with phenobarbitone.
British Journal of Anaesthesia 80:208-212
- Thurmon J.C., Neff-Davis C., Davis L.E., Stoker R.A., Benson G.J., Lock T.F. (1982)
Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 5(4):241-245
- Tibrica E., Feldman J., Mermet C., Gonon F., Bousquet P. (1991)
An imidazoline specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine. A study with yohimbine and idazoxan.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 256(2):606-613
- Vainio O. (1985)
Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use.
Pharmacological and clinical studies in laboratory animals, horses and cattle.
Academic Dissertation. Helsinki.
- Vainio O. & Palmu L. (1989)
Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anti-cholinergics.
Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 30(4):401-408
- Virgin J, Hendrickson D, Wallis T, Rao S. (2010)
Comparison of intraoperative behavioral and hormonal responses to noxious stimuli between mares sedated with caudal epidural detomidine hydrochloride or a continuous intravenous infusion of detomidine hydrochloride for standing laparoscopic ovariectomy.
Veterinary Surgery 39(6):754-760

Virtanen R. (1989)

Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 85:29-37

Voegtli K. (1988)

Studies on the sedative and analgesic effect of an α_2 adrenoceptor agonist (STH 2130, Boehringer) in horses.

Dr.med.Vet Thesis. University of Berne.

Wagner A.E., Bednarski R.M., Muir W.W. (1990)

Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in horses.

American Journal of Veterinary Research 51(12):1922-1929

Wagner A.E., Muir W.W., Hinchcliff K.W. (1991)

Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.

American Journal of Veterinary Research 52(5):651-657

Wagner A.E., Dunlop C.I., Heath R.B., Turner A.S., Trotter G.W. (1992)

Hemodynamic function during neurectomy in halothane-anesthetized horses with or without constant dose detomidine infusion.

Veterinary Surgery 21(3):248-55

Wagner A.E. (2009)

Complications in Equine Anesthesia.

Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 24(3):735-752

Walmsley J. (2007)

Standing and minimally invasive surgery.

Beva congress

Wilson D.V., Bohart G.V., Evans A.T., Robertson S., Rondenay Y. (2002)

Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia 29(1):54-57

Wintzer H.-J., Krause D., Siedentoff Ch., Freym H. H. (1985)

Clonidin als sedativum beim pferd.

Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift 98:190-193.

Yamashita K., Tsubakishita S., Futaoka S., Ueda I., Hamaguchi H., Seno T., Katoh S.,
Izumisawa Y., Kotani T., Muir W.W. (2000)

Cardiovascular Effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in Horses.

Journal of Veterinary Medical Science 62(10):1025-1032

Yovich J.V., LeCouteur R.A., Stashak T.S., Grandy J.L., Whalen L.R. (1986)

Postanesthetic hemorrhagic myelopathy in a horse.

Journal of the American Veterinary Medical Association 188(3):300-301

9. Verdankungen

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Vollendung dieser Arbeit unterstützt haben.

Namentlich möchte ich mich bedanken bei:

Frau Dr.med.vet. S. Ringer für die kompetente Beratung und Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Frau Prof. Dr.med.vet. PhD R. Bettschart-Wolfensberger für die Übernahme des Referats und die Unterstützung beim Erstellen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.med.vet. T. Lutz für die Übernahme des Korreferats.

10. Lebenslauf

PERSONALIEN

Name:	Annette Ritter
Geburtsdatum:	26. März 1981
Geburtsort:	Zürich
Bürgerort:	Zürich/ Hasle bei Burgdorf

AUSBILDUNG

2011-2012	Internship TSK Hünenberg
2008-2012	Anfertigung der Dissertation zum Thema „Kardiopulmonäre Nebenwirkungen von Romifidin versus Xylazin Dauertropfinfusion beim Pferd“, unter der Leitung von Frau Dr. Simone Ringer, Abt. Anästhesiologie, Vetsuisse Fakultät Universität Zürich
2010	Staatsexamen
2005-2010	Studium Veterinärmedizin
2004-2005	Maturität AKAD Oerlikon
1997-2001	Handelsmittelschule Kantonsschule Büelrain, Winterthur
1994-1997	Sekundarschule Fehraltorf
1988-1994	Primarschule Fehraltorf